

JP2000016984

Publication Title:

COMPOUND AS DELTA-OPIOID AGONIST

Abstract:

Abstract of JP2000016984

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound capable of treating gastrointestinal injuries, irritable intestinal symptoms, diarrhea, urge incontinence, and pains and useful as a δ -opioid agonist. SOLUTION: A compound of formula I [A is N or C-X (X is H or a 1-4C alkyl); G is C-Y (Y is H or a 1-4C alkyl); B and L are each a (substituted) 1-6C hydrocarbyl; D is H, a 1-10C hydrocarbyl or the like; E is hydroxy, a 1-4C alkoxy or the like; F is the combination of phenyl with a heterocyclic group], for example, a compound of formula II. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III (Lg is Cl, Br or the like) with a compound of formula IV in the presence of a base such as potassium carbonate in an organic solvent (for example, dry toluene) at room temperature to the refluxing temperature of the reaction solution. The compound of formula I is compounded with a binder, a lubricant, a suspending agent, etc., and subsequently administered preferably at a dose of 0.1-20 mg/kg. The compound of formula I may intravenously be injected at a dose of 0.001-10 mg/kg/hr. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-16984
(P2000-16984A)

(43)公開日 平成12年1月18日(2000.1.18)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
C 0 7 D 277/30		C 0 7 D 277/30	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 K 31/00	6 0 1
1/04			6 0 1 C
11/06			6 1 1 C
11/00			6 1 1
審査請求 未請求 請求項の数26 O L 外国語出願 (全 289 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平11-58364
(22)出願日 平成11年3月5日(1999.3.5)
(31)優先権主張番号 9 8 0 4 7 3 4 . 3
(32)優先日 平成10年3月5日(1998.3.5)
(33)優先権主張国 イギリス (G B)

(71)出願人 593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート・
235
(72)発明者 グラハム・ナイジェル・モー
イギリス国ケント シーティー13・9エヌ
ジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・
ロード, セントラル・リサーチ, ファイザ
ー・リミテッド
(74)代理人 100089705
弁理士 社本 一夫 (外4名)

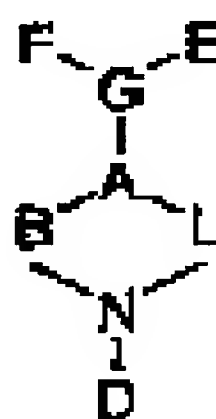
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 デルタオピオイドアゴニストとしての化合物

(57)【要約】 (修正有)

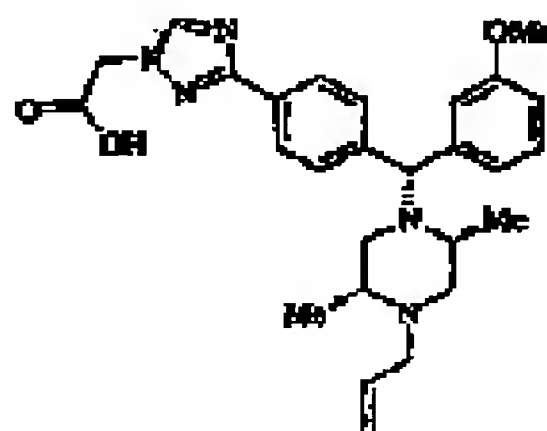
【課題】 炎症性疾患、例えば、関節炎、乾癬、喘息、又は炎症性腸疾患、呼吸器機能の障害、胃腸障害、例えば機能性腸疾患、機能性G I 障害、例えば過敏性腸症候群、機能性の下痢、機能性膨満、機能性の痛み、非潰瘍発生性消化不良又は運動もしくは分泌の障害に関連する他のもの、泌尿生殖器路障害、例えば失禁を予防もしくは治療するための、非体性の痛みを含む痛みを治療するための鎮痛薬としての、又は臓器移植及び皮膚移植における拒絶を予防するための免疫抑制剤としての医薬組成物の製造において有用な化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) の化合物。



(1)

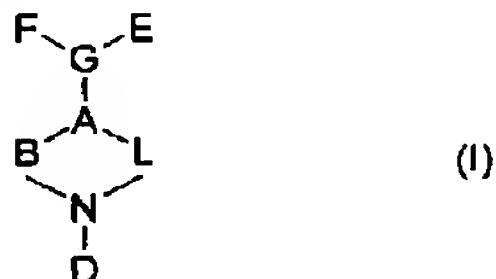
化合物の具体的一例を示すと、下記式の化合物になる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(I)の化合物、又は該化合物の薬学的に許容し得る塩、又は該化合物もしくは塩の薬学的に許容し得る溶媒和物。

【化1】



(ここで、
AはNもしくはC-Xであって、XはHもしくはC₁₋₄アルキルであり；GはC-Yであって、YはHもしくはC₁₋₄アルキルであり；Bは置換されていてもよい任意のC₁₋₆ヒドロカルビル基であり；Lは置換されていてもよい任意のC₁₋₆ヒドロカルビル基であり；並びに、A、B、及びLはNとの組み合わせで環内に5-7個の原子を有する第1環構造を構成し；さらに、DはHもしくはC₁₋₁₀ヒドロカルビル基であるか、又は、Dは、BもしくはLに結合して該第1環構造のNを含む第2環を形成するC₁₋₁₀ヒドロカルビル基であって、該第2環構造は該第1環構造と融合し、かつ環内に5-7個の原子を有し；Eは少なくとも1つ以上のヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシもしくはNH₂SO₂-C₁₋₄アルキレンで置換されているフェニル基であり；Fはフェニル基と複素環基との組み合わせを表し、ここで、

(i) 該複素環基はテトラゾールではなく、
(ii) 該フェニル基はGと該複素環との間に位置し、
(iii) 該フェニル基は該複素環基と融合し、又は該複素環基に直接結合し、又はスペーサー基を介して該複素環基に結合し、ここで該スペーサー基はC₁₋₄アルキレン、カルボニルもしくはSO₂のいずれか1つであり、及び

(iv) 該複素環基は少なくとも1つ以上の：-COOH基、-COOH基のバイオアイソスター、-COOH基の生体不安定性エステル誘導体、1つ以上の-COOH基を含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基、1つ以上の-COOH基のバイオアイソスターを含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基、もしくは1つ以上の-COOH基の生体不安定性エステル誘導体を含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基で置換されている)

【請求項2】GがCHである請求項1による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項3】Bが存在する請求項1又は2による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項4】複素環基F上で置換するヒドロカルビル基及びヒドロカルビル基Dがアルキル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルケニル基、アルキニレン基又はアリール基、又はそれらの組み合わせのうちのいずれか1

つであり、該基は1つ以上のヘテロ原子又はヘテロ基を有していてもよく、かつ該鎖もしくは環上に置換基を有していてもよい、請求項1ないし3のいずれかの化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項5】DがH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル又はアリール-(C₁-C₄)アルキルである請求項1-4のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項6】DがH、C₁-C₃アルキル、C₂-C₄アルケニル、又はフェニル-(C₁-C₃)アルキルである請求項5による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項7】基Fの複素環基がチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリダジニル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、トリアジニル、オキサジニル、イソオキサジニル、オキサチアジニル、フラニル、チオフェニル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群より選択される複素環である請求項1ないし6のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項8】基Fの複素環基がピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペリジニルからなる群より選択される4、5もしくは6員の飽和、もしくは部分的に飽和した複素環である請求項1ないし7のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項9】基Fがキナゾリニル、キノリニル、フタラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノキサリニル、シンノリニル、イソインドリル、インドリジニル、イソキノリニル及びイソベンゾフラニルからなる群より選択される二環式複素環式芳香族基である請求項1ないし7のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項10】基Fの複素環基がテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル及びイソインドリニルからなる群より選択される請求項1ないし7のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項11】A、B、L及びNが6員環又は7員環を構成する請求項1ないし10のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項12】AがN又はCHである請求項1ないし11のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項13】AがNである請求項1ないし12のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項14】Eがハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、-NHSO₂OH、-NHSO₂-(C₁₋₄アルキル)のいずれか1つ以上で置換されているアリール基である請求項1ないし13のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

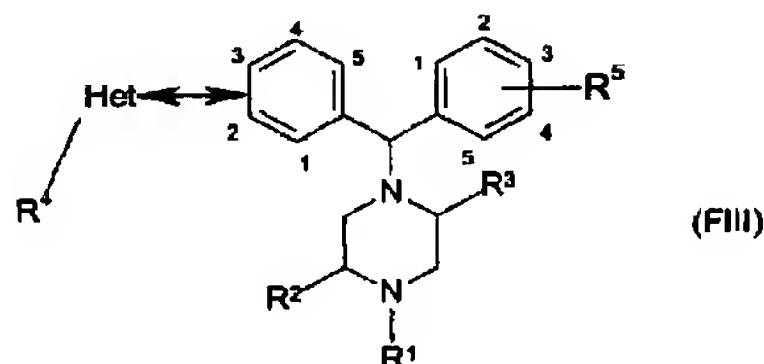
【請求項15】EがOHもしくはメトキシで置換されているアリール基である請求項1ないし14のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項16】複素環基が-COOH基、-C(=O)OR⁶基の生体不安定性エステル誘導体、-C(=O)OR⁶基のバイオアイソスター、-C(=O)OR⁶基を含むC₁₋₆アルキルヒドロカルビル基、-C(=O)OR⁶基のバイオアイソスターを含むC₁₋₆アルキルヒドロカルビル基、又は-COOH基の生体不安定性エステル誘導体を含むC₁₋₆アルキルヒドロカルビル基で置換されている請求項1ないし15のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項17】複素環基が-COOH基、-C(=O)OR⁶基の生体不安定性エステル誘導体、-C(=O)OR⁶基のバイオアイソスター；又は式R⁶-(CH₂)_m-Z-(CH₂)_nの基（ここで、mは0、1、2もしくは3であり、nは0、1、2もしくは3であり；Zは直接結合もしくはO、NR^a（ここで、R^aはHもしくはC₁₋₆アルキル、もしくは他の適切な基である）、S(O)_p（ここで、pは0、1もしくは2である）であり；及びR⁶は-COOHもしくは-C(=O)OR⁶の生体不安定性エステル誘導体、もしくはそれらのバイオアイソスターである）で置換されている請求項16による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項18】前記化合物が下記一般式(FIII)を有する請求項1ないし17のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【化2】



（ここで、Hetは、二重の矢が、Hetがフェニル基に結合し、又は融合し得ることを意味するような請求項1ないし17のいずれか1項に定義される通りの複素環を表し；R¹はH、C₂₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、(C₃₋₇シクロアルキル)-(C₁₋₄アルキル)、(C₁₋₄アルコキシ)-(C₁₋₄アルキル)、カルボキシ-(C₁₋₄アルキル)、アリール-(C₁₋₄アルキル)又はヘテロアリール-(C₁₋₄アルキル)であり、R²及びR³は各々独立にH又はC₁₋₄アルキルであり；又は、R¹及びR²は一緒にC₁₋₆アルキレンを表しているとしてもよく；R⁴は、

(i) -COOHもしくはそれらのバイオアイソスターもしくは-C(=O)OR⁶基の生体不安定性エステル誘導体；

(ii) -COOHもしくはそれらのバイオアイソスターもしくは-C(=O)OR⁶基の生体不安定性エステル誘導体を含むヒドロカルビル基、例えば、式R⁶-(CH₂)_m-Z-(CH₂)_nの基（ここで、mは0、1、2もしくは3であり、nは1、2もしくは3であり；Zは直接結合、NH、N(C₁₋₄アルキル)もしくはOであり、CH₂基のいずれもが置換されていてもよく、及びR⁶は-CO₂Hもしくは-C(=O)OR⁶の生体不安定性エステル誘導体、例えば-CO₂(C₁₋₄アルキル)、もしくは-C(=O)OR⁶のバイオアイソスターである）、及び

(iii) 下記式の基

【化3】



（ここで、C₀₋₄アルキレン基は置換されていてもよく、又はそれらのカルボニル誘導体であってもよい）から選択され、

R⁷はH又はC₁₋₄アルキルであり；及び、R⁵はヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ又は-NHSO₂(C₁₋₄アルキル)であり、ここでR⁵は1、2、3、4及び5位のいずれか1つに結合することが可能であり、ただし、ZがOである場合にはmは1、2もしくは3であり、かつ独立にnは1、2もしくは3である）

【請求項19】薬学的に許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤と混合した請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項20】獣医学的に許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤と混合した請求項1ないし20のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物を含む獣医学的組成物。

【請求項21】医療において用いられる請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項22】（治療もしくは予防的処置であり得る）デルタ(δ)受容体のアゴニストとしての使用のための医薬組成物の製造における請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物の使用。

【請求項23】（治療もしくは予防的処置であり得る）デルタ(δ)受容体のアゴニストとしての使用のための獣医学的組成物の製造における請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物の使用。

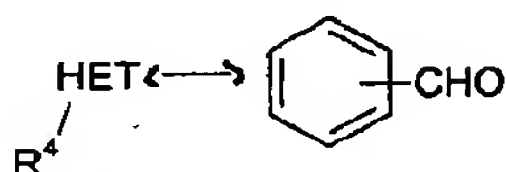
【請求項24】治療（例えば、治療もしくは予防的処置）の方法であって、治療を必要とする被験体に請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩もしくは溶媒和物、又は請求項19もしくは20による組成物を投与することを包含し、ここで該化合物、溶媒和物もしくは組成物はデルタ(δ)受容体のアゴニストとして作用する方法。

【請求項25】関節炎、乾癬、喘息、又は炎症性腸疾患、呼吸器機能の障害、胃腸障害、例えば機能性腸疾

患、機能性GI障害、例えば過敏性腸症候群、機能性の下痢、機能性膨満、機能性の痛み、非潰瘍発生性消化不良又は運動もしくは分泌の障害に関連する他のもの、泌尿生殖器路障害、例えば失禁からなる群より選択されるものを予防もしくは治療するための、非体性の痛みを含む痛みを治療するための鎮痛薬としての、又は臓器移植及び皮膚移植における拒絶を予防するための免疫抑制剤としての医薬の製造における請求項1ないし18のいずれか1項による化合物、塩又は溶媒和物の使用。

【請求項26】下記式を有する化合物。

【化4】



(ここで、HET基及びR⁴は請求項1ないし25のいずれか1項に定義される通りである)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は化合物に関し、特に、その化合物を含む医薬組成物及びその化合物を製造する方法が含まれる。

【0002】特に、本発明は、胃腸障害、例えば過敏性腸症候群及び下痢、切迫尿失禁、及び痛みを治療することが可能な化合物に関する。特に、本発明は環状化合物及びその化合物を含む組成物（及びそれらの調製）並びにデルタ（ δ ）受容体の選択的アゴニストとしてのそれらの使用に関する。

【0003】特に、本発明は δ オピオイドアゴニストとしての使用に適する化合物を提供する。

【0004】

【従来の技術】アゴニスト及びアンタゴニストは受容体を認識してそれに結合し、それにより生化学的及び／又は生理学的経路に影響を及ぼす作用因子である。アゴニストは受容体を含む組織における神経伝達物質の放出を阻害又は抑制し、例えば、痛みの応答を阻害することができ、又は他の放出関連現象に影響を及ぼすことができる。アンタゴニストも受容体に結合するが、神経伝達物質の放出を阻害することはない。したがって、アンタゴニストは受容体部位に結合し、それにより同じ種に対して選択的であるアゴニスト種の結合を遮断することが可能である。

【0005】少なくとも4種類のオピオイド受容体のサブタイプ、すなわち δ 、ミュー（ μ ）及びカッパ（ κ ）が科学文献に記載され、考証されている。少なくとも δ 、 μ 及び κ 受容体がヒトを含む多くの種の中枢及び末梢神経系に存在する。オピオイド受容体の簡単な紹介はW095/04051号、W097/23467号、W093/15062号、及びW097/23466号にも見出すことができる。

【0006】例えば、 μ 受容体は鎮痛、呼吸器の抑制及

び胃腸管輸送の阻害に介在することが知られている。W095/04051号によると、オピオイド δ 受容体の存在はごく最近の発見である。 δ 受容体は鎮痛に介在するが、 μ 受容体のように腸輸送を阻害するようには見えない。 δ 受容体の活性化は、胃腸管の運動に影響を及ぼすことに加えて、齧歯類において抗侵害受容を生じ、ヒトにおいて鎮痛を誘導し得ることが知られている[“オピオイドペプチドの薬理 (The pharmacology of opioid peptides)”, Tseng L.F.編 Harwood Academic PublishersにおけるBurks, T.F. (1995)を参照]。

【0007】W097/23467号では、 δ 受容体が、多くの身体機能、例えば循環系及び痛みの系において役割を有するものとして同定されていることが述べられている。したがって、 δ 受容体のリガンドには鎮痛剤及び／又は降圧剤としての潜在的な用途を見出すことができる。加えて、 δ 受容体のリガンドは免疫調節活性を有することも示されている。

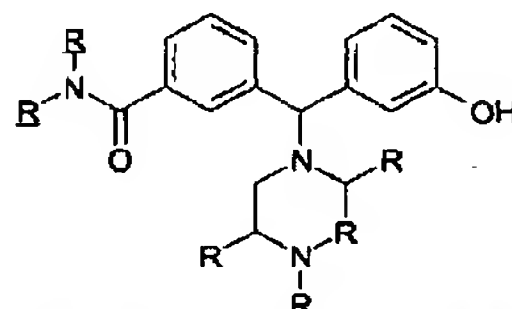
【0008】W097/23467号では、さらに、幾つかを除いて、現在選択されているオピオイド δ リガンドはその性質の上でペプチド性であり、全身経路による投与に不適切であることが述べられている。さらに、幾つかの非ペプチド性 δ アンタゴニストを利用することはできるが、これらの化合物（例えば、ナルトリンドール）は δ 受容体 μ 受容体結合に対する選択性に劣り、鎮痛活性を示さない—選択的 δ リガンドの開発の必要性を強調する事実。

【0009】また、W095/04051号では、オピオイド受容体がアゴニスト又はアンタゴニストのいずれかとして特徴付けられることが述べられている。W095/04051号では、さらに、 δ 受容体アゴニスト及びアンタゴニストを、電気的に刺激したマウスの輸精管の検定におけるそれらの活性により区別できることが述べられている。この検定のさらなる詳細はこの文献に示されている。

【0010】より詳細には、W095/04051号は、 μ 、 δ 及び κ 受容体に結合すると言われるジアリールメチルピペラジン化合物を開示する。これらのジアリールメチルピペラジン化合物は下記一般式を有する。

【0011】

【化5】



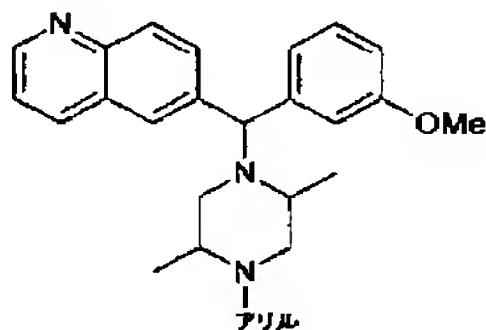
【0012】下線が付されたR基（すなわち、R）のうちの1つは、置換されていてもよいフェニル基であり得る。他のR基の定義についてはW095/04051号を参照のこと。W093/15062号は、 μ 、 δ 、 σ 及び κ 受容体に結合すると言われるジアリールメチルピペラジン化合物及

びジアリールメチルピペリジン化合物を開示する。

【0013】W097/23466号は痛みを治療するための置換7員N環化合物を開示する。特に、W097/23466号の実施例14及び15は下記式の化合物を開示する。

【0014】

【化6】



【0015】参照を容易にするため、この化合物を`466化合物と呼ぶ。W097/23467号は痛みを治療するための置換7員N環化合物を開示する。EP-A-0133 323号は抗ヒスタミン性ベンズヒドリルピペラジンを開示する。

【0016】W098/52929号(1998年11月26日公開; 1998年4月17日出願)は抗炎症性ピペラジニルベンズ-テトラゾール誘導体を開示する。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】W095/0401号によると、当該技術分野において、改善されたオピオイド化合物、特に(μ受容体に対して選択的である)モルヒネのような従来のアヘン剤の有害副作用のない化合物に対する必要性が継続して存在する。

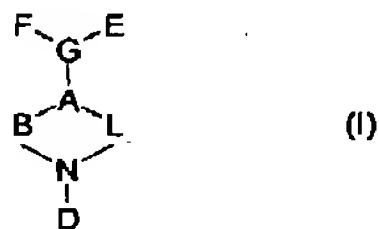
【0018】本発明は、とりわけ胃腸疾患を治療することが可能である新規化合物及びこの化合物を含む組成物を提供しようと努めるものである。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明の態様は添付の請求の範囲及び以下の本文中に示される。本発明によると、下記式(I)の化合物、又は該化合物の薬学的に許容し得る塩、又は該化合物もしくは塩の薬学的に許容し得る溶媒和物が提供される。

【0020】

【化7】



【0021】(ここで、AはNもしくはC-Xであって、XはHもしくはC₁₋₄アルキルであり; GはC-Yであって、YはHもしくはC₁₋₄アルキルであり; Bは置換されていてもよい任意のC₁₋₆ヒドロカルビル基であり; Lは置換されていてもよい任意のC₁₋₆ヒドロカルビル基であり; 並びに、A、B、及びLはNとの組み合わせで環内に5-7個の原子を有する第1環構造を構成し; さらに、DはHもしくはC₁₋₁₀ヒドロカルビル基

であるか、又は、Dは、BもしくはLに結合して該第1環構造のNを含む第2環構造を形成するC₁₋₁₀ヒドロカルビル基であって、該第2環構造は該第1環構造と融合し、かつ環内に5-7個の原子を有し; Eは少なくとも1つ以上のヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシもしくはNH₂SO₂-C₁₋₄アルキレンで置換されているフェニル基であり; Fはフェニル基と複素環基との組み合わせを表し、ここで、(i)該複素環基はテトラゾールではなく、(ii)該フェニル基はGと該複素環との中間(間)に位置し、(iii)該フェニル基は該複素環基と融合し、又は該複素環基に直接結合し、又はスペーサー基を介して該複素環基に結合し、ここで該スペーサー基はC₁₋₄アルキレン、カルボニルもしくはSO₂のいずれか1つであり、及び(iv)該複素環基は少なくとも1つ以上の: -COOH基、-COOH基のバイオアイソスタール、-COOH基の生体不安定性エステル誘導体、1つ以上の-COOH基を含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基、1つ以上の-COOH基のバイオアイソスタールを含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基、もしくは1つ以上の-COOH基の生体不安定性エステル誘導体を含むC₁₋₁₀ヒドロカルビル基で置換されている)請求しようとするものに以下のものが含まれることは理解されるであろう:

(i) 式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩;

(ii) 式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩の1つ以上の製造方法;

(iii) それらの方法において用いられる新規中間体;

(iv) 薬学的に許容し得る希釈剤、担体もしくは賦形剤と混合した、式(I)の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物;

(v) 医薬として用いられる式(I)の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは組成物;

(vi) 胃腸疾患もしくは障害を治療するための医薬の製造への式(I)の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは組成物の使用;

(vii) δ受容体のアゴニストとして用いる医薬の製造への式(I)の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは組成物の使用;

(viii) 胃腸疾患もしくは障害の治療方法であって、被験体に有効量の式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは組成物を投与することを包含する方法;

(ix) δ受容体をアゴナイズするための方法であって、被験体に有効量の式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは組成物を投与することを包含する方法。

【0022】上述の使用及び方法において、被験体は典型的には哺乳動物である。また、本発明は本発明の化合物の誘導体、例えば、それらのペプチド結合誘導体、それらの多形及びそれらのプロドラッグ誘導体も含む。

【0023】本発明の鍵となる利点は、とりわけ胃腸障害の治療において有用である化合物、及びその化合物を含む組成物を提供することである。また、これらの化合物は、一般に従来技術の化合物よりも親油性が低いために有利でもある。そのために、本発明の化合物は末梢で活性であり得る。これは特に有利な特徴である。

【0024】好ましくは、YはHである。好ましくは、L及びBは1つ以上の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} 炭化水素基である。好ましくは、GはCHである。

【0025】Eは1つ以上のハロ、 C_{1-4} アルキル、及びハロ- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。Fのフェニル基はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2SO_2 - C_{1-4} アルキレン、ハロ- C_{1-4} アルキル、又は他の C_{1-10} ヒドロカルビルのいずれか1つ以上でさらに置換されていてもよい。

【0026】Fのフェニル基が置換されている場合、好ましくは、その任意の置換基（1つもしくは複数）はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ- C_{1-4} アルキルのうちの少なくとも1つ以上で置換されている。

【0027】Fの複素環基はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2SO_2 - C_{1-4} アルキレン、ハロ- C_{1-4} アルキル、又は他の C_{1-10} ヒドロカルビルのいずれか1つ以上でさらに置換されていてもよい。

【0028】Fの複素環基が任意に置換されている場合、好ましくは、その任意の置換基（1つもしくは複数）はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ- C_{1-4} アルキルのうちの少なくとも1つ以上で置換されている。

【0029】式(I)の化合物に対しては、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2SO_2 - C_{1-4} アルキレン、ハロ- C_{1-4} アルキル、及び他の C_{1-10} ヒドロカルビル基の各々は独立に分岐鎖であっても直鎖であってもよい。

【0030】“ヒドロカルビル基”という用語は少なくともC及びHを含む基を意味し、1つ以上の他の適切な置換基を有していてもよい。このような置換基の例には、ハロ、アルコキシ、ニトロ、アルキル基、環状基等が含まれ得る。これらの置換基が環状基である可能性に加えて、置換基の組み合わせが環状基を形成してもよい。ヒドロカルビル基が1個を上回るCを有する場合、それらの炭素が必ずしも互いに結合する必要はない。例えば、少なくとも2個の炭素が適切な元素又は基（例えば、カルボニル）を介して結合してもよい。したがって、ヒドロカルビル基はヘテロ原子を有していてもよい。適切なヘテロ原子は当業者に明らかであり、これには、例えば、イオウ、窒素及び酸素が含まれる。

【0031】好ましくは、このヒドロカルビル基はアルキル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルケニル基、アルキニレン基、又はアリール基のうちの、それらの組み合わせ（例えば、アリールアルキル基）を含めて、いずれか1つ以上であり、これらの基は1つ以上のヘテロ原子又は基を有していてもよく、かつそれらの鎖又は環上にさらに置換基を有していてもよい。

【0032】本発明の一態様においては、ヒドロカルビル基は炭化水素基である。ここで、“炭化水素”という用語は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基（これらの基は直鎖、分岐鎖もしくは環状であり得る）、又はアリール基、又はそれらの組み合わせ（例えば、アリールアルキル基）のいずれか1つを意味する。また、炭化水素という用語には置換されていてもよいそれらの基も含まれる。この炭化水素が置換基（1つもしくは複数）を有する分岐鎖構造である場合、その置換は炭化水素主鎖又は分岐鎖のいずれに対するものでもよい；その代わりに、置換は炭化水素主鎖及び分岐に対するものであってもよい。

【0033】好ましくは、DはH又は炭化水素である。好ましくは、DはH、アルキル、アルケニル又はアリールアルキルである。好ましくは、DはH、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_3-C_7 シクロアルキル、(C_3-C_7 シクロアルキル)-(C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_4 アルコキシ)-(C_1-C_4 アルキル)、カルボキシ-(C_1-C_4 アルキル)、アリール-(C_1-C_4 アルキル)又はヘテロアリール-(C_1-C_4 アルキル)である。

【0034】好ましくは、DはH、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、又はアリール-(C_1-C_4 アルキル)である。より好ましくは、DはH、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、又はフェニル-(C_1-C_3 アルキル)である。

【0035】式(I)に対して、任意の基B及びLの各々は独立に分岐もしくは直鎖 C_1-C_6 アルキレンであり得る。上に示されるように、式(I)の化合物は第1環構造及び任意の第2環構造を有する。式(I)の化合物は1つ以上のさらなる環状基を有していてもよい。例えば、これらの環状基は基Dの構成要素であり得る。これらの各々の環状基の1つ以上が独立に少なくとも3つの環構成要素を有し得る。これらの各々の環状基の1つ以上が置換されていてもよい。これらの環状基の1つ以上は単素環式環構造—例えば、 C_6 アリール基—であっても、複素環基であってもよい。複素環基の例はピペラジンであり、これは置換されていてもよい。例えば、式(I)の化合物に関して、例えば6員環に結合する5員環を有し、それにより二環式ピペラジン誘導体を形成することが可能である。さらなる例として、B及びLの1つ以上がアルキル置換基を有する場合、その置換基がD

と環状構造を構成してもよい。

【0036】式(I)のFの定義において、複素環基はその環構造内に5-10個の原子を有することができ、これらの原子は各々独立にC、S、N及びOから選択される。また、この複素環基は融合環であってもよい。

【0037】この複素環基は、例えば直接結合により、又はスペーサー基を介して、式(I)の基F中のフェニル基に結合し得る。幾つかの好ましい態様については、この複素環基は基F中のフェニル基に直接結合する。

【0038】この複素環基は式(I)の基Fに中のフェニル基に融合していてもよい。複素環が基F中のフェニル基に融合する場合、基Fはインドール、インダゾール及びベンズイミダゾールの、それらの置換変異体を含めて、いずれかであり得る。幾つかの好ましい態様については、この複素環が基F中のフェニル基に融合する。

【0039】基Fは式(I)の基Gに直接結合する。好ましい態様の1つにおいて、基Fは5もしくは6員ヘテロ芳香族環構造で置換されているフェニル環である。このような基の例には、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、トリアジニル、オキサジニル、イソオキサジニル、オキサチアジニル、フラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル等が含まれる。

【0040】代わりの好ましい態様においては、基Fは二環式ヘテロ芳香族基である。このような基の例には、キナゾリニル、キノリニル、フタラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノキサリニル、シンノリニル、イソインドリル、インドリジニル、イソキノリニル、イソベンゾフラニル等が含まれる。

【0041】代わりの好ましい態様においては、基Fは4、5、もしくは6員の飽和、もしくは部分的に飽和した複素環で置換されているフェニル環であり、その例にはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、及びピペリジニルが含まれる。

【0042】代わりの好ましい態様においては、基Fは、複素環基が飽和もしくは部分的に飽和している二環式複素環基である。このような基の例には、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、イソインドリニル等が含まれる。

【0043】基Fは式 $R^6-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n$ の基で置換されていてもよく、ここで、mは0、1、2もしくは3であり、nは0、1、2もしくは3であり；Zは直接結合もしくはO、 NR^a （ここで、 R^a はHもしくは C_{1-6} アルキル、もしくは他の適切な基である）、 $S(O)_p$ （ここで、pは0、1もしくは2であ

る）であり；及び R^6 は $-COOH$ もしくは $-COO$ の生体不安定性エステル誘導体、例えば $-COO(C_{1-4}$ アルキル)、もしくはそれらのバイオアイソスターである。幾つかの好ましい態様においては、ZがOである場合、mは1、2もしくは3であり、かつnは2もしくは3である。

【0044】ここで用いられる場合、“ハロ”という用語はF、Cl、Br又はIを意味する。“多形”という用語は、それらの結晶格子が異なる化合物を意味する（例えば、非晶質化合物及び結晶形態）。

【0045】“プロドラッグ”という用語は、本発明の化合物に生体内変換される薬理学的に許容し得る誘導体、例えば、アミド又はエステル（例えば、 $-COOH$ 基の生体不安定性エステル誘導体）を意味する。プロドラッグに対する一般的な参考文献はGoodman及びGilman's, 治療薬の薬理学的基礎 (The Pharmacological Basis of Therapeutics), 第8版, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “薬物の生体内変換 (Biotransformation of Drugs)”, p.13-15である。

【0046】“ $-COOH$ 基の生体不安定性エステル誘導体”という用語は、医薬化学において、イン・ビボで容易に開裂して式(I)に対応する酸を、すなわち、基Fの複素環成分に結合する置換基の少なくとも1つが $-COOH$ であるように、放出することができるエステルを意味するものとして十分に理解される。多くのこのようなエステル基が、例えば、ペニシリンの領域において、又はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤降圧剤の場合に公知である。

【0047】適切な $-COOH$ の生体不安定性エステル誘導体は式 $-COOR^b$ （ここで、 R^b は C_1-C_6 アルキルであり得る）を有し、これらは式(I)の化合物を提供するプロドラッグとして有用であって、 $-COOH$ 基は経口投与後にイン・ビボで形成される。また、このようなエステルは、基Fの複素環成分に結合する基が $-COOH$ である式(I)の化合物を製造するための中間体としても有用である。

【0048】 $-COOH$ 基の特定の生体不安定性エステル誘導体のこの目的に対する適合性は、通常のイン・ビトロ又はイン・ビボ酵素加水分解研究により評価することができる。

【0049】 $-COOH$ 基の生体不安定性エステル誘導体の例はアルキル、アルカノイルオキシアルキル（それらのアルキル、シクロアルキルもしくはアリール置換誘導体を含む）、アリールカルボニルオキシアルキル（それらのアリール置換誘導体を含む）、アリール、アリールアルキル、インダニル及びハロアルキルであり；ここで、アルカノイル基は2ないし8個の炭素原子を有し、アルキル基は1ないし8個の炭素原子を有し、アリールはフェニルもしくはナフチルを意味し、これらの両者は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシもしくはハ

ロで置換されていてもよい。アルキル、アルカノイル及びアルコキシ基は、適切であるならば、直鎖又は分岐鎖であり得る。

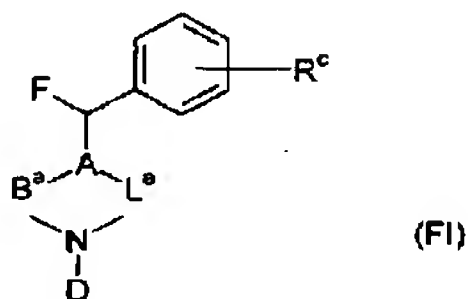
【0050】-COOH基の生体不安定性エステル誘導体の具体的な例は C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル）、ベンジル、1-(2, 2-ジエチルブチルオキシ)エチル、2-エチル-プロピオニルオキシメチル、1-(2-エチルプロピオニルオキシ)エチル、1-2, 4-ジメチルベンゾイルオキシ)エチル、 α -ベンゾイルオキシベンジル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、2-メチル-1-プロピオニルオキシ-1-プロピル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルオキシメチル、1-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルオキシ)エチル、ピバロイルオキシメチル、フェネチル、フェンプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-もしくは2-ナフチル、2, 4-ジメチルフェニル、4-*tert*-ブチルフェニル及び5-インダニルである。

【0051】“バイオアイソスター”という用語はその通常の意味—すなわち、類似の（しかしながら、同じではない）、又は異なる化学構造、及び同じ生物学的機能的効果を有すること—で用いられる。

【0052】好ましくは、本発明の化合物は下記一般式(FI)を有する。

【0053】

【化8】

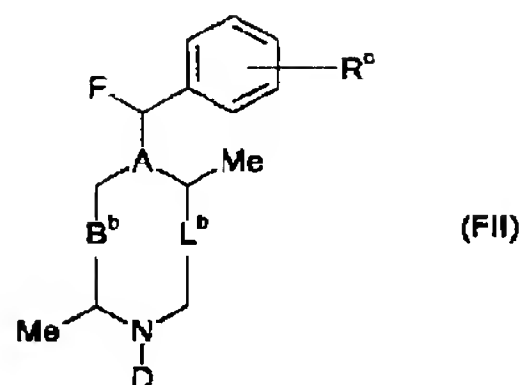


【0054】（ここで、A、F及びDは式(I)について上に定義される通りであり、 R^c は少なくとも1つ以上のOH、 C_1-4 アルコキシ、又は $NHSO_2-(C_1-4$ アルキル)であり、 B^a は（分岐鎖もしくは直鎖であり得る） C_0-6 アルキレンであり、 L^a は（分岐鎖もしくは直鎖であり得る） C_0-6 アルキレンであり、及び、A、 L^a 、 B^a 及びNは一緒に5員環もしくは6員環もしくは7員環を形成する）

好ましくは、本発明の化合物は下記一般式(FII)を有する。

【0055】

【化9】

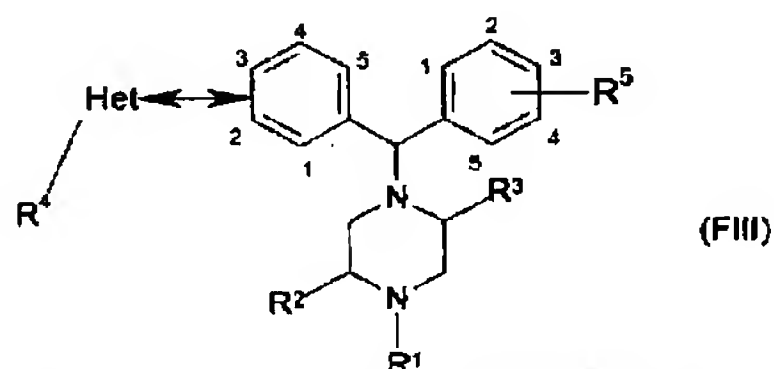


【0056】（ここで、A、F及びDは式(I)について上に定義される通りであり、 R^c は少なくとも1つ以上のOH、 C_1-4 アルコキシ、又は $NHSO_2-(C_1-4$ アルキル)であり、 B^b は $(CH_2)_m$ であって、 $m=0$ もしくは1であり、 L^b は $(CH_2)_m$ であって、 $m=0$ もしくは1であり、及び、A、 B^b 、 L^b 及びNは環内の炭素原子と共に6員環もしくは7員環を形成する）

より好ましくは、本発明の化合物は下記一般式(FIII)を有する。

【0057】

【化10】



【0058】（ここで、Hetは複素環基を表し、二重の矢はHetがフェニル基に結合し、又は融合し得ることを意味し、好ましくはHetはフェニル基に直接結合又は融合し、 R^1 はH、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、(C_3-C_7 シクロアルキル)-(C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_4 アルコキシ)-(C_1-C_4 アルキル)、カルボキシー(C_1-C_4 アルキル)、アリール-(C_1-C_4 アルキル)又はヘテロアリール-(C_1-C_4 アルキル)、より好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、又はアリール-(C_1-C_4 アルキル)、より好ましくは、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、又はフェニル-(C_1-C_3 アルキル)であり、 R^2 及び R^3 は各々独立にH又は C_1-C_4 アルキル、より好ましくはH又はメチルであり；ここで、 R^1 及び R^2 は一緒に（すなわち、一緒に結合して） C_1-6 アルキレンを表していてもよく； R^4 は、

(i) -COOHもしくはそれらのバイオアイソスターもしくは-COOH基の生体不安定性エステル誘導体；
(ii) -COOHもしくはそれらのバイオアイソスターもしくは-COOH基の生体不安定性エステル誘導体を含むヒドロカルビル基、例えば、式 $R^6-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ の基（ここで、 m は0、1、2もしくは3であり、 n は1、2もしくは3であり；Zは直接結

合、NH、N (C₁-C₄アルキル) もしくはOであり、CH₂基のいずれもが置換されていてもよく、及びR⁶は-CO₂H基もしくは-COOH基の生体不安定性エステル誘導体、例えば-CO₂ (C₁-C₄アルキル)、もしくは-COOH基のバイオアイソスターである)、及

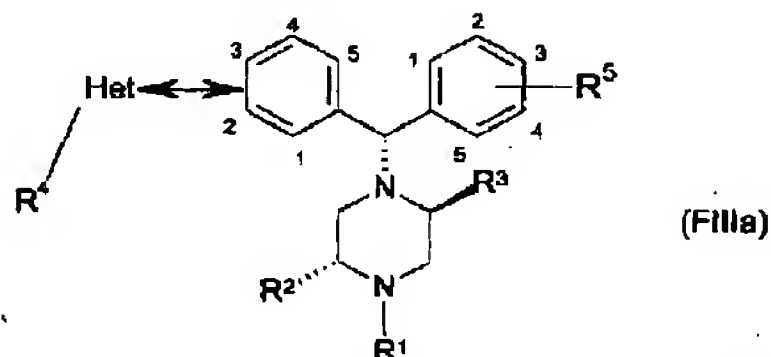


【0060】(ここで、C₀₋₄アルキレン基は置換されていてもよく、又はそれらのカルボニル誘導体であつてもよい) から選択され、R⁷はH又はC₁-C₄アルキルであり；及び、R⁵はヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ又は-NHSO₂ (C₁-C₄アルキル) であり、ここでR⁵は1、2、3、4及び5位のいずれか1つ、好ましくは2位もしくは4位に結合することが可能であり；Hetは1つ以上の(同じであっても異なってもよい) C₁-4アルキル基でさらに置換されていてもよく；ただし、ZがOである場合にはmは1、2もしくは3であり、かつ独立にnは1、2もしくは3である) 適切であるならば、式(FIII)において、アルキル、アルカノイル、アルコキシ、アルケニル及びアルキニル基は直鎖又は分岐鎖であり得る。

【0061】式(FIII)の化合物の好ましい式は下記式(FIIIa)として示される。

【0062】

【化12】



【0063】(上に図示されるような) Het基に最も近い、式(FIII)に好ましいフェニル基は3つまでの置換基で置換することができ、その各々はハロ、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄アルコキシから独立に選択される。

【0064】より好ましくは、式(FIII)のフェニル基は1つ又は2つの上に定義される置換基で置換することができる。式(FIII)について、複素環基はここで前に定義される通りであり、例えば、5もしくは6員芳香族複素環基、例えば、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ペラジニル、トリアジニル、オキサジニル、イソオキサジニル、オキサチアジニル、フラニル、チオフェニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル等である。

【0065】式(FIII)について、好ましいアルキル基

び

(iii) 下記式の基

【0059】

【化11】

はメチル及びエチルである。式(FIII)について、好ましいアルコキシ基はメトキシ及びエトキシである。式(FIII)について、好ましいアルカノイル基はアセチルである。

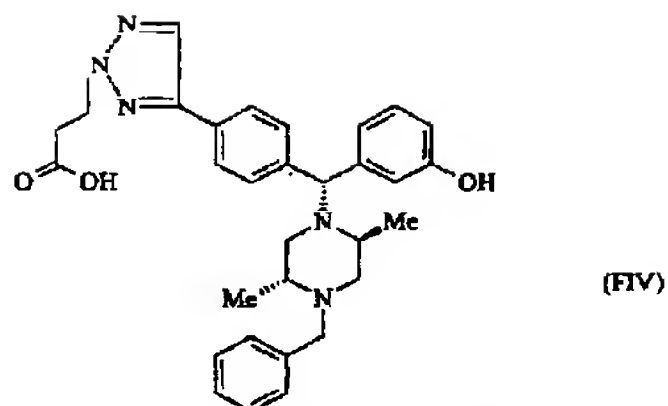
【0066】式(FIII)について、好ましいアルケニル基はアリル又はビニルである。式(FIII)について、好ましいシクロアルキル基はシクロプロピルである。式(FIII)の化合物について、複素環基は、好ましくは、隣接するフェニル環の3位及び/又は4位に結合する。

【0067】好ましくは、式(FIII)の化合物について：R¹はH、アルキル、アルケニル、又はフェニル(アルキル)であり；R²はメチル又はHであり；R³はメチル又はHであり；R⁵はヒドロキシ又はメトキシであり；R⁴は、-COOH、-COOH基の生体不安定性エステル誘導体、好ましくは-COO (C₁-C₄アルキル)、-COOH基のバイオアイソスター、-(CH₂)_qCO₂H (ここで、qは1、2、3もしくは4である)、-(CH₂)_qCO₂ (C₁-C₄アルキル) (ここで、qは1、2、3もしくは4である)、-(CH₂)₂-O-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂-O-CH₂CO₂ (C₁-C₄アルキル)、-NH-CH₂COOH、-NH-CH₂COO (C₁-C₄アルキル)、-N(Me)-CH₂COOH、-N(Me)-CH₂COO (C₁-C₄アルキル)、-CH₂NH-CH₂COOH、-CH₂NH-CH₂COO (C₁-C₄アルキル)、-CH₂N(Me)-CH₂COOH、-CH₂N(Me)-CH₂COO (C₁-C₄アルキル)、-(C₀₋₄アルキレン)-フェニル-(C₀₋₄アルキレン)-COOH、-(C₀₋₄アルキレン)-フェニル-(C₀₋₄アルキレン)-COO (C₁-C₄アルキル)、-(CO)-フェニル-(C₀₋₄アルキレン)-COOH；及び-(CO)-フェニル-(C₀₋₄アルキレン)-COO (C₁-C₄アルキル)のうちのいずれか1つ以上であり、R¹及びR²は互いに結合して1, 3プロピレン基を形成していてもよく；及びHetは1つ以上の(同じであっても異なってもよい) C₁-4アルキル基でさらに置換されていてもよい。

【0068】本発明の好ましい化合物は下記式(FIV)を有する。

【0069】

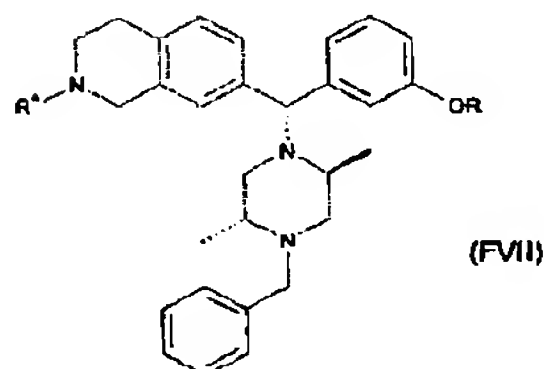
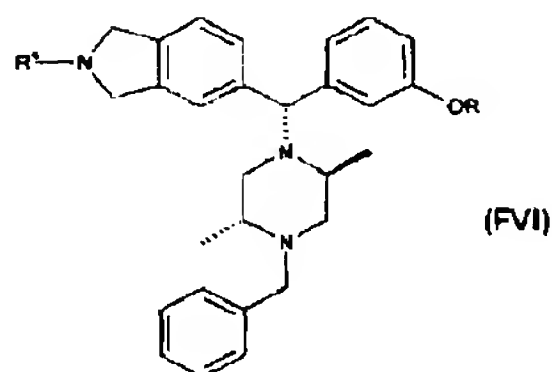
【化13】



【0070】さらなる好ましい化合物を以下に式 (FV I)、(FVII)、(FVIII) 及び (FVIX) として示す。これらの式において、nは0又は1ないし5の整数であり；かつRはH又はMeである。

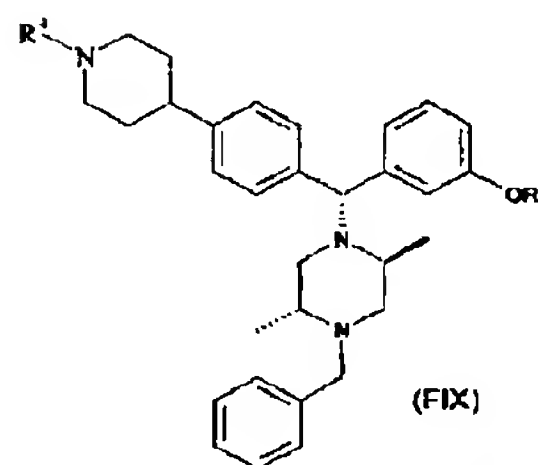
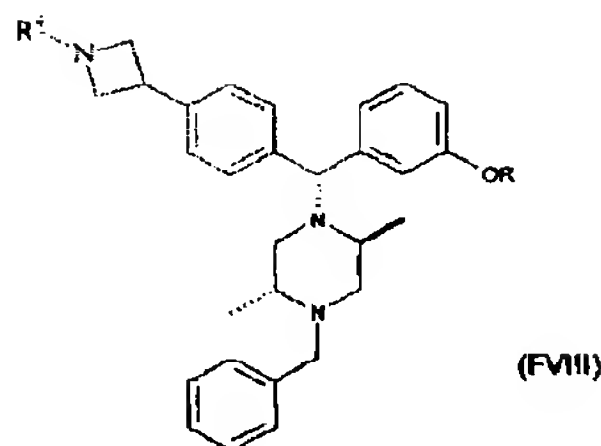
【0071】

【化14】



【0072】

【化15】



【0073】(ここで、R⁴は前に定義される通りである)

より好ましくは、R⁴は-COOH、-(CH₂)_qCOOH (ここで、qは1、2、3もしくは4である)、-(CO)-フェニル-(C₀₋₄アルキレン)COOH又はこれらのいずれかのC₁₋₄アルキルエステルである。

【0074】これらの化合物は(フェニル基と融合し、又は結合/置換している)部分的に、もしくは完全に飽和した複素環基の例であり、複素環基上の追加の塩基性中心のため、ヘテロ芳香族基にさらなる安定性を付与する。我々は、本発明の好ましい化合物がμ及びκオピオイド受容体を上回ってδオピオイド受容体に対して選択的であり、イン・ビトロでのマウス輸精管機能検定における強力なアゴニストであることを見出した。特に、これらの化合物は、胃腸疾患、例えば、過敏性腸症候群及び下痢、切迫尿失禁、及び痛みの末梢性選択的治療に対する潜在能力を有する。

【0075】したがって、本発明は、炎症性疾患、例えば、関節炎、乾癬、喘息、又は炎症性腸疾患、呼吸器機能の障害、胃腸障害、例えば機能性腸疾患、機能性GI障害、例えば過敏性腸症候群、機能性の下痢、機能性膨満、機能性の痛み、非潰瘍発生性消化不良又は運動もしくは分泌の障害に関連する他のもの、泌尿生殖器路障害、例えば失禁を予防もしくは治療する上で、非体性の痛みを含む痛みを治療するための鎮痛薬として、又は臓器移植及び皮膚移植における拒絶を予防するための免疫抑制剤として有用なδオピオイドアゴニストである化合物(及びそれを含む組成物)を提供する。

【0076】幾つかの場合において、本発明の化合物(及びそれを含む組成物)は強力なδオピオイドアゴニ

ストである。幾つかの場合において、本発明の化合物（及びそれを含む組成物）は選択的 δ オピオイドアゴニストである。別の場合において、本発明の化合物（及びそれを含む組成物）は強力かつ選択的な δ オピオイドアゴニストである。

【0077】また、本発明の化合物（それを含有する組成物を含む）は精神障害、薬物嗜好（drug additions）、薬物過剰投与、肺浮腫、抑鬱、肺気腫、無呼吸及び脊髄損傷のような状態の予防又は治療に用いることもできる。

【0078】本発明の化合物及び組成物のさらなる用途には、交感神経系（例えば、高血圧症）の治療におけるそれらの使用が含まれる。また、これらは診断の領域—例えば、PET走査—において用いることもでき、そのためにはこれらの化合物を適切に標識する。

【0079】式（I）の化合物の薬学的に許容し得る塩にはそれらの適切な酸付加塩又は塩基塩が含まれる。適切な薬学的な塩に関して再考するにはBergeら、J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)を参照のこと。

【0080】例として、適切な酸付加塩は非毒性塩を形成する酸から形成する。このような塩の適切な例は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩である。

【0081】同様に例として、適切な塩基塩は非毒性塩を形成する塩基から形成する。それらの適切な例はアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、N-ベンジル-N-(2-フェニルエチル)アミン、1-アダマンチルアミン及びジエタノールアミン塩である。

【0082】好ましい塩基塩はナトリウム、カリウム、N-ベンジル-N-(2-フェニルエチル)アミン及び1-アダマンチルアミン塩である。本発明の化合物は1つ以上の非対称性炭素原子及び／又は1つ以上の非芳香族炭素-炭素二重結合を含んでいてもよく、したがって、2つ以上の立体異性形態で存在し得る。したがって、本発明は、式（I）の化合物の個々の立体異性体の両者に加えてそれらの混合物をも、それらを含む組成物を含めて、提供する。ジアステレオ異性体又はシス及びトランス異性体の分離は通常の技術により、例えば、式（I）の化合物の立体異性混合物又はそれらの適切な塩もしくは誘導体の分別晶出、クロマトグラフィー又はHPLCにより達成することができる。また、式（I）の化合物の個々の鏡像異性体も、対応する光学的に純粋な中間体から、又は分割により、例えば、適切なキラル支持体を用いるラセミ化合物のHPLCにより、もしくはラセミ化合物と適切な光学的に活性の酸もしくは塩基との反応により形成されたジアステレオ異性体塩

の分別晶出により製造することができる。

【0083】上述のように、本発明は一般式（I）の化合物を含む医薬組成物をも包含する。これに関して、及び特にはヒトの治療に対して、本発明の化合物（それらの薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る溶媒和物を含む）は単独で投与することができるが、一般には、意図する投与経路及び標準的な医薬実務に関して選択される薬学的担体、賦形剤又は希釈剤と混合して投与される。

【0084】例として、本発明の医薬組成物において、本発明の化合物を適切な結合剤（1種類もしくは複数種類）、潤滑剤（1種類もしくは複数種類）、懸濁剤（1種類もしくは複数種類）、コーティング剤（1種類もしくは複数種類）、可溶化剤（1種類もしくは複数種類）と混合することができる。

【0085】一般には、式（I）の化合物及びそれらの塩の治療上有効な1日経口もしくは静脈内投与量は0.01ないし50mg/治療しようとする被験体の体重kg、好ましくは0.1ないし20mg/kgの範囲であるものと思われる。また、式（I）の化合物及びそれらの塩は、0.001-10mg/kg/時の範囲であるものと思われる投与量で静脈内注入により投与することもできる。

【0086】これらの化合物の錠剤又はカプセルを、1つづつ、又は適切であるならば一度に2つ以上を投与することができる。また、これらの化合物を徐放性処方の形態で投与することもできる。

【0087】典型的には、個々の患者に最も適切である実際の投与量は医師が決定し、それは特定の患者の年齢、体重及び応答に伴って変化する。上記投与量は平均的な場合の例である。もちろん、より多い、もしくはより少ない投与量範囲に利点がある個々の場面が存在する可能性があり、そのようなものは本発明の範囲内にある。

【0088】その代わりに、一般式（I）の化合物を吸入により、又は座剤もしくは腔座薬の形態で投与することができ、又はローション、溶液、クリーム、軟膏もしくは粉剤の形態で局所的に塗布することができる。経皮投与の代替りの手段は皮膚パッチを用いることによるものである。例えば、それらを、ポリエチレングリコールの水性エマルジョン又は液体パラフィンからなるクリームに組み込むことができる。また、それらを、1ないし10重量%の濃度で、白蠟もしくは白軟パラフィンベースからなる軟膏に必要とされ得る安定化剤及び保存剤と共に組み込むこともできる。

【0089】幾つかの用途については、好ましくは、これらの組成物はデンプンもしくは乳糖のような賦形剤を含む錠剤の形態で、又は単独の、もしくは賦形剤と混合したカプセルもしくはオビュール（ovules）の形態で、又は香料もしくは着色剤を含むエリキシル、溶液もしくは懸濁液の形態で経口投与する。

【0090】また、(化合物単独に加えて)これらの組成物は非経口的に、例えば、空洞内、静脈内、筋肉内又は皮下に注射することもできる。この場合、これらの組成物は適切な担体又は希釈剤を含む。

【0091】非経口投与に対しては、これらの組成物は無菌の水溶液の形態で最良に用いられ、この水溶液は他の物質、例えば、その溶液を血液と等張とするのに十分な塩もしくは単糖類を含むことができる。

【0092】頬又は舌下投与に対しては、これらの組成物は通常の方法で処方することができる錠剤又はロゼンジの形態で投与することができる。被験体(例えば、患者)への経口、非経口、頬及び舌下投与については、本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物の1日投与量レベルは、典型的には、(単一もしくは分割用量で)10ないし500mgであり得る。したがって、及び例として、1つずつ、又は適切であるならば一度に2つ以上投与するために錠剤又はカプセルは5ないし100mgの活性化合物を含むことができる。上に示されるように、医師が個々の患者にとって最も適切である実際の投与量を決定し、それは特定の患者の年齢、体重及び応答に伴って変化する。上述の投与量は平均的な場合を例示するものであるが、もちろん、より多くの、もしくはより少ない投与量範囲が有利である個々の場合が存在し得、そのような用量範囲が本発明の範囲内にあることに注意すべきである。

【0093】したがって、本発明は、本発明の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩、又はそれらのいずれかの薬学的に許容し得る溶媒和物を薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【0094】本発明は、さらに、ヒトの医薬として用いるための本発明の化合物、又はそれらの薬学的に許容し得る塩、又はそれらのいずれかの薬学的に許容し得る溶媒和物、又はそれらのいずれかを含む医薬組成物を提供する。

【0095】また、本発明は、本発明の化合物、又はそれらの獣医学的に許容し得る塩、又はそれらのいずれかの獣医学的に許容し得る溶媒和物を獣医学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又は担体と共に含む獣医学的処方も提供する。

【0096】獣医学的用途に対しては、本発明の化合物、又はそれらの獣医学的に許容し得る塩、又はそれらのいずれかの獣医学的に許容し得る溶媒和物を、典型的には、通常の獣医学的実務に従う適切に許容し得る処方として投与し、獣医が特定の動物にとって最も適切である投薬処方及び投与経路を決定する。しかしながら、ヒトの治療と同様に、獣医学的処置のためにこの化合物を単独で投与することもできる。

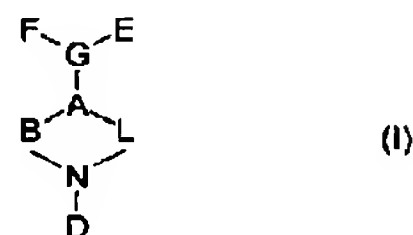
【0097】加えて、本発明は、動物の医薬として用いるための本発明の化合物、又はそれらの獣医学的に許容

し得る塩、又はそれらのいずれかの獣医学的に許容し得る溶媒和物、又はそれらのいずれかを含む獣医学的処方を提供する。

【0098】要約すると、本発明は下記式(I)の化合物又はそれらの塩もしくは溶媒和物に加えてそれらの使用を提供する。

【0099】

【化16】



【0100】式(I)の化合物は通常の経路により調製することができる。本発明の化合物は、経路の項(下記)に示される一般的な合成プロトコルのいずれかにより、又は、調製もしくは実施例として提示される、実施例の項(下記)に示されるより具体的な合成プロトコルのいずれかにより調製することができる。また、本発明は、これらの方法のいずれか1つ以上を、それらから得られる新規中間体(1つもしくは複数)に加えて包含する。

【0101】以下の項において、 ^1H 核磁気共鳴(NMR)スペクトルはVarian Unity 300又はVarian Inova 400分光計を用いて記録し、それらは全ての場合において提示される構造と一致した。特徴的な化学シフト(δ)を、テトラメチルシランから低磁場方向への百万分率で、主要ピークの呼称の通常の略語:例えば、s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; m、多重項; br、ブロードを用いて示す。質量スペクトル(m/z)は、Fisons Instruments Trio質量分析計を熱スプレーイオン化モードで用いて記録した。以下の項において、室温は20ないし25°Cを意味する。

【0102】以下の実施例及び調製においては、酢酸エチルをしばしば“EtOAc”と記し、メタノールをしばしば“MeOH”と記す。以下の実施例及び調製において、並びに用いられる具体的な溶離液に対する特定の言及に関して、時折、水酸化アンモニウムを“ NH_3 ”と記す。

【0103】参照を容易にするため、実施例32は存在せず; 実施例35及び36は本発明による治療用化合物の製造に用いられる化合物の調製を開示することに注意すべきである。

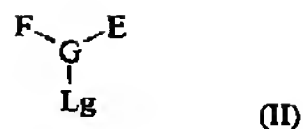
経路の項

経路1

AがNである式(I)の化合物は、下記式の化合物

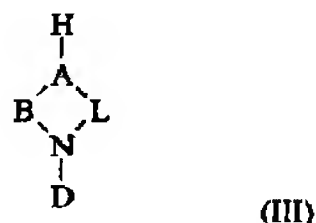
【0104】

【化17】



【0105】(ここで、E、F及びGは式(I)について定義される通りであり、Lgは脱離基、例えば、Cl、Br、I、メシレート及びトシレートとして定義される)と下記式の化合物

【0106】
【化18】

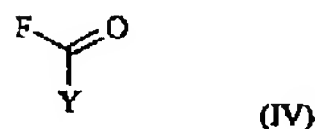


【0107】(ここで、B、D、及びLは式(I)について定義される通りである)とを、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下もしくは不在下において、適切な有機溶媒、例えば、乾燥トルエン中、室温ないし還流温度で反応させることにより調製することができる。必要であれば、E及びF上の置換基を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路2

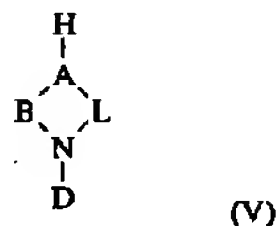
式(I)の化合物は、下記式のカルボニル化合物

【0108】
【化19】



【0109】(ここで、F及びYは式(I)について定義される通りである)と下記式の化合物

【0110】
【化20】



【0111】(ここで、AはN及びBとして定義され、D及びLは式(I)について定義される通りである)とを、ベンゾトリアゾールの存在下において、典型的には還流下で、有機溶媒、例えば、水を共沸除去した乾燥トルエン中で、分子ふるいの存在下もしくは不在下において反応させ、次いで、例えば-20℃に冷却して、下記式

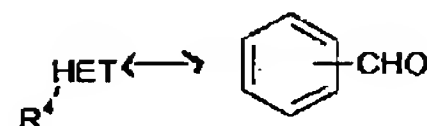
E-MgBr (VI)

のグリニヤール試薬と反応させることによっても調製することができる。必要であれば、E及びF上の置換基を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

【0112】本発明による好ましい中間体は下記式(IV A)の化合物である。

【0113】

【化21】

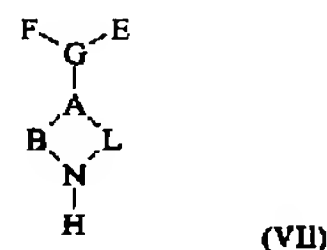


【0114】(ここで、HET基及びR⁴は前に定義される通りであり、特に式(FIII)と同じである)

経路3

式(I)の化合物は、下記式の化合物

【0115】
【化22】



【0116】(ここで、A、B、E、F、G、及びLは式(I)について定義される通りである)と下記式のアルキル化剤

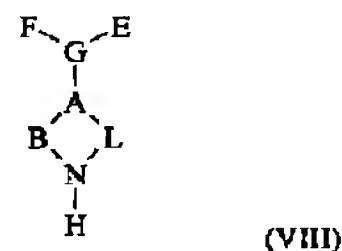
D-Lg (VIII)

(ここで、Dは式(I)について定義される通りであり、Lgは式(II)について定義される通りである)とを、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下もしくは不在下において、適切な有機溶媒、例えば、乾燥トルエン中、室温ないし還流温度で反応させることによって調製することができる。必要であれば、E及びF上の置換基を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路4

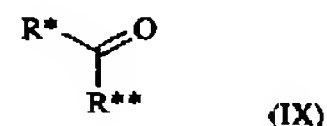
式(I)の化合物は、下記式の化合物

【0117】
【化23】



【0118】(ここで、A、B、E、F、G、及びLは式(I)について定義される通りである)と下記式のカルボニル化合物

【0119】
【化24】



【0120】(ここで、R*CR**は式(I)におけるDと等価であるものとして定義される)とを、適切な還元剤、例えば、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム

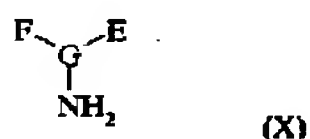
の存在下において、適切な有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、0℃ないし還流温度で反応性アルキル化することによっても調製することができる。必要であれば、E及びF上の置換基を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路5

AがNとして定義される式(I)の化合物は、下記式のアミン

【0121】

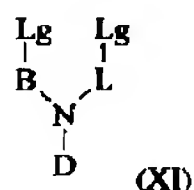
【化25】



【0122】(ここで、E、F及びGは式(I)について定義される通りである)と下記式の化合物

【0123】

【化26】



【0124】(ここで、B、D及びLは式(I)について定義される通りであり、Lgは式(II)について定義される通りである)とを、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下において、適切な溶媒、例えば、トルエン中、室温ないし還流温度の温度で反応させることによっても調製することができる。必要であれば、E及びF上の置換基を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路6

R⁵がヒドロキシである式(III)の化合物は、式(II I)の対応するメトキシ化合物を適切な試薬、例えば、三臭化ホウ素と、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中、0℃ないし室温の温度で反応させることにより調製することができる。適切であれば、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第2版, Wiley-Interscience中のT.W. Greene及びP.G.M. Wutsに記載される代わりの脱保護方法を用いることもできる。

経路7

R⁵がヒドロキシである式(III)の化合物は、式(II I)の対応するエーテル誘導体を、適切な試薬、例えば、有機合成における保護基, 第2版, Wiley-Interscience中のT.W. Greene及びP.G.M. Wutsに記載されるようなものを用いて脱保護することによっても調製することができる。

経路8

複素環がフェニルに直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0125】

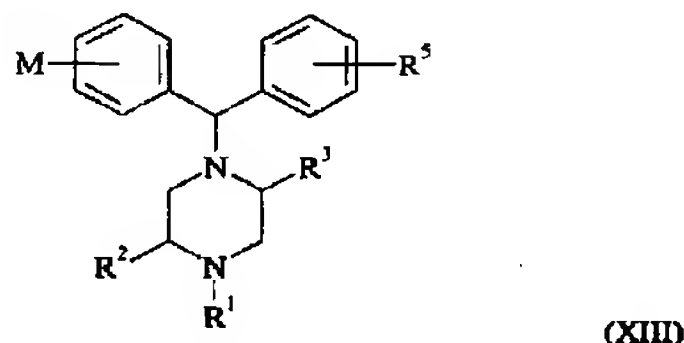
【化27】



【0126】(ここで、Het及びR⁴は式(III)について定義される通りであり、Qはハロもしくはトリフルオロメタンスルホニルである)を下記式の化合物

【0127】

【化28】



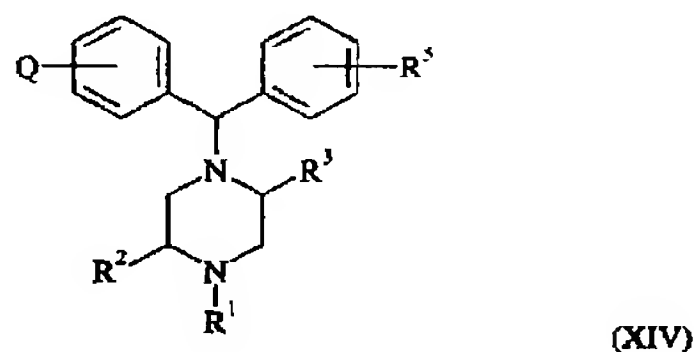
【0128】(ここで、R¹、R²、R³及びR⁵は式(II I)について定義される通りであり、Mは交差結合反応に適する、置換されていてもよい金属置換基、例えば、トリ-n-ブチルスタン(tri-n-butylstanne)のようなトリアルキルスタン(trialkylstanne); ジエチルボランのようなジアルキルボラン; リチウム; ハロマグネシウム; クロロ亜鉛; 銅; アリールもしくはクロロ水銀; ジヒドロキシボラン; ジアルコキシボランである)を用いて、適切に触媒して交差結合させることにより調製することができる。このような反応は適切なパラジウム又はニッケル触媒の存在下において行うべきである。触媒の型はMの性質、基質及び式(III)の化合物の構造に応じて変化する。

【0129】典型的な手順においては、Mがトリ-n-ブチルスタンナンである式(XIII)の化合物を式(XI I)の化合物と、パラジウム触媒、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)の存在下において、適切な溶媒、例えば、トルエン中で反応させる。この反応は室温から、好ましくは、溶媒の還流温度で行うことができ、好ましくは、不活性雰囲気の下、例えば、アルゴンもしくは窒素の下で行う。必要であれば、R⁴及びR⁵を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

【0130】式(XIII)の化合物は、下記式の化合物

【0131】

【化29】



【0132】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は式(II I)について定義される通りであり、Qは式(XII)の化合物について定義される通りである)を適切に金属化することにより調製することができる。

【0133】Mがトリアルキルスタンナン、例えば、トリ-n-ブチルスタンナンである式(XIII)の化合物の典型的な調製手順においては、式(XIV)の化合物をヘキサアルキルジスタンナン、例えば、ヘキサ-n-ブチルジスタンナンと、適切な触媒、例えば、酢酸パラジウム(II)、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、適切なトリアリールホスフィン、例えば、トリ-*o*-トリホスフィンの存在下において、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル中で反応させる。必要であれば、 R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

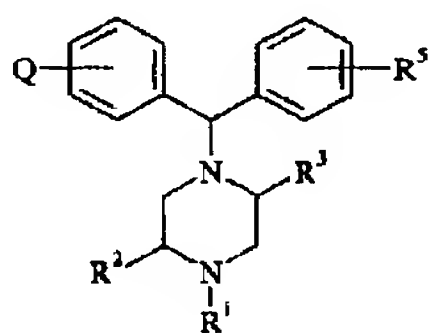
【0134】Mがトリアルキルスタンナン、例えば、トリ-n-ブチルスタンナンである式(XIII)の化合物の代わりの典型的な調製手順においては、式(XIV)の化合物をアルキルリチウム、例えば、*n*-ブチルリチウムと、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で反応させ、生じた溶液を対応するハロゲン化トリアルキルスズ、例えば、塩化トリ-n-ブチルスズ、又は対応するヘキサアルキルジスタンナン、例えば、ヘキサ-n-ブチルジスタンナンで処理する。必要であれば、 R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路9

複素環がフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0135】

【化30】



(XV)

【0136】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は式(II I)について定義される通りであり、Qは式(XII)について定義される通りである)を下記式の化合物

【0137】

【化31】



(XVI)

【0138】(ここで、Hetは式(III)について定義される通りであり、Mは式(XIII)について定義される通りの交差結合反応に適する、任意に置換されていてもよい金属置換体である)を用いて、適度に触媒して交

差結合させることにより調製することができる。このような反応は適切なパラジウム又はニッケル触媒の存在下において行うべきである。触媒の型はMの性質、基質及び式(III)の化合物の構造に応じて変化する。

【0139】典型的な手順においては、Mがハロ亜鉛、好ましくはクロロ亜鉛である式(XVI)の化合物は、アルキルリチウム、例えば、*n*-ブチルリチウムと、-78°Cないし室温の温度で、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で反応させ、生じた溶液を塩化亜鉛(I I)(ジエチルエーテル中の溶液)で処理し、かつ生じた溶液を式(XV)の化合物で、パラジウム触媒、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

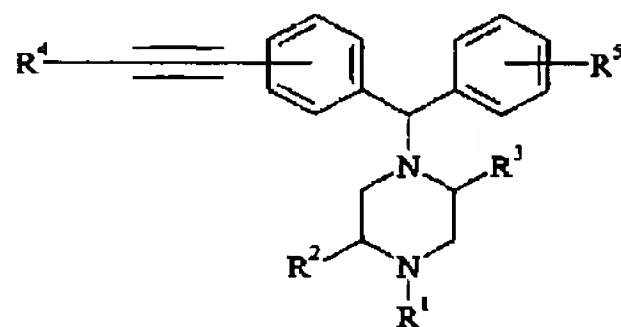
(0)の存在下において、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で処理することにより調製する。この反応は室温から、好ましくは、溶媒の還流温度で行うことができ、好ましくは不活性雰囲気下、例えば、アルゴン又は窒素の下で行う。必要であれば、 R^4 及び R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路10

複素環が1, 2, 3-トリアゾールであり、かつフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0140】

【化32】



(XVII)

【0141】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式(III)について定義される通りである)を下記式の化合物

N_3-M_2 (XVIII)

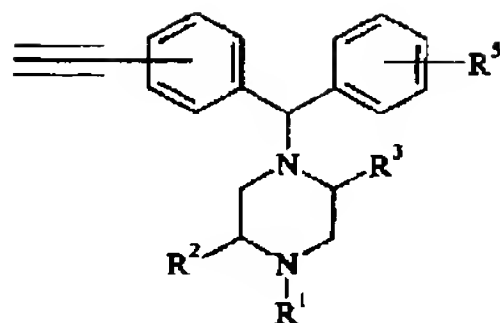
(ここで、 M^2 は適切な金属置換体、例えば、ナトリウム、トリ-n-ブチルスズ、トリメチルシリル、又は水素として定義される)と、適切な溶媒、例えば、トルエンもしくはジメチルホルムアミド中、室温ないし溶媒の還流温度の温度、大気圧もしくは昇圧下で反応させることにより調製することができる。必要であれば、 R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路11

複素環が1, 2, 3-トリアゾールであり、かつフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0142】

【化33】



(XIX)

【0143】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は式(II I)について定義される通りである)を下記式の化合物
 N_3-R^4 (XX)

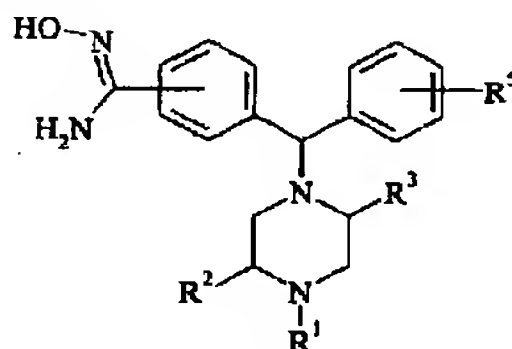
(ここで、 R^4 は式(III)の通りに定義される)と、適切な溶媒、例えば、トルエンもしくはジメチルホルムアミド中、室温ないし溶媒の還流温度の温度、大気圧もしくは昇圧下で反応させることにより調製することができる。必要であれば、 R^4 及び R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路12

複素環がフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0144】

【化34】

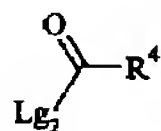


(XXI)

【0145】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は式(II I)について定義される通りである)を下記式の化合物

【0146】

【化35】



(XXII)

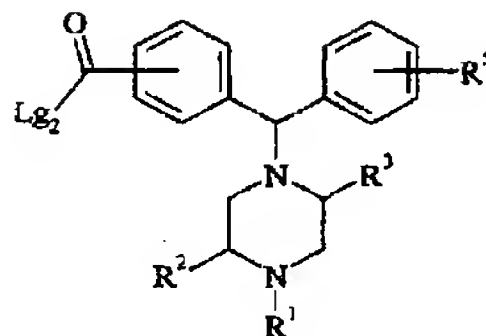
【0147】(ここで、 R^4 は式(III)について定義される通りであり、 LG_2 は脱離基、例えば、ハロ、例えばクロロ、又はアルコキシ、例えばメトキシとして定義される)と、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、室温ないし還流温度の温度で反応させることによっても調製することができる。必要であれば、 R^4 及び R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路13

複素環がフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0148】

【化36】

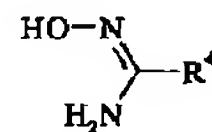


(XXIII)

【0149】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 は式(II I)について定義される通りであり、 LG_2 は式(XXII)について定義されている)を下記式の化合物

【0150】

【化37】



(XXIV)

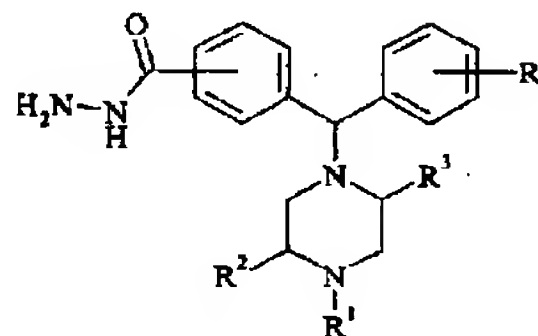
【0151】(ここで、 R^4 は式(III)について定義される通りである)と、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、室温ないし還流温度の温度で反応させることによっても調製することができる。必要であれば、 R^4 及び R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

経路14

複素環がフェニル基に直接結合する式(III)の化合物は、下記式の化合物

【0152】

【化38】

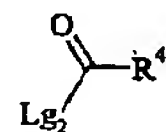


(XXV)

【0153】(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 は式(II I)について定義される通りである)を下記式の化合物

【0154】

【化39】



(XXVI)

【0155】(ここで、 R^4 は式(III)について定義される通りであり、 LG_2 は式(XXII)について定義されている)と、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、室温ないし還流温度の温度で反応させることによっても調製することができる。必要であれば、 R^4 及び R^5 を反応に先立って保護し、続いてその保護基を標準技術を用いて除去することができる。

【0156】

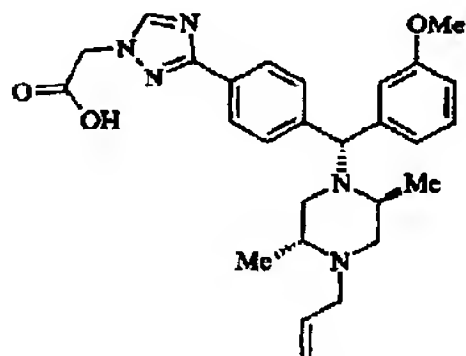
【実施例】実施例1

2-(3-{4-[(R) -1-[(2S, 5R) -4

—アリル]—2, 5—ジメチルヘキサヒドロピラジン—
1—イル]—(3—メトキシフェニル)メチル]フェニ
ル}—1H—1, 2, 4—トリアゾル—1—イル) 酢酸

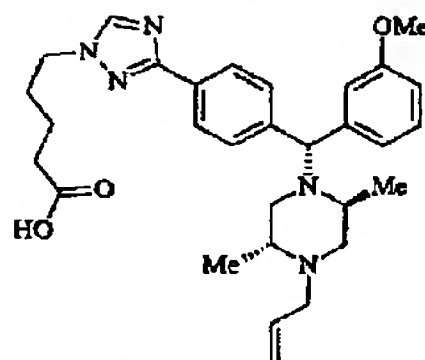
【0157】

【化40】



【0158】アセトニトリル (15m l) 中の調製8の化合物 (210mg)、プロモ酢酸エチル (80μ l)、及び炭酸カリウム (200mg) の懸濁液を還流下で4時間加熱した。冷却後直ちにこの反応混合物をシリカゲルに吸着させ、シリカでのカラムクロマトグラフィー (90/10/0.75 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム) により精製して表題の化合物のエチルエステルを得た。

【0159】水酸化ナトリウム水溶液 (2m l、5N) をジオキサン (6m l) 及び水 (6m l) 中のこの中間体エステルの溶液に添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。この混合物を5N塩酸でpH2に酸性化して直ちに水酸化アンモニウム溶液でpH9に再塩基性化し、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでの



【0161】を、調製8の化合物及び5—ブロモ吉草酸エチルから実施例1に記載されるものに類似する方法、次いでケン化により調製した。

実施例2:

m/z: 518 (MH⁺)

R_f: 0.23 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム (80/20/3) δ_H (300MHz, CDCl₃): 8.12 (1H, s)、7.99 (2H, d)、7.48 (2H, d)、7.20 (1H, dd)、6.80 (3H, m)、5.90 (1H, m)、5.10 (3H, m)、4.19 (2H, t)、3.78 (3H, s)、3.39 (1H, dd)、3.03 (1H, m)、2.92 (1H, d)、2.65–2.83 (3H, m)、2.34 (3H, m)、2.10 (1H, m)、1.98 (2H, m)、1.68 (2H, m)、1.18 (3H, d)、1.06 (3H, d)。

実施例3:

m/z: 518 (MH⁺)

R_f: 0.29 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アン

カラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (90/10/2 から80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) を用いて精製し、表題の化合物を無色の固体、120mgとして得た。

m/z: 476 (MH⁺)

R_f: 0.21 (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

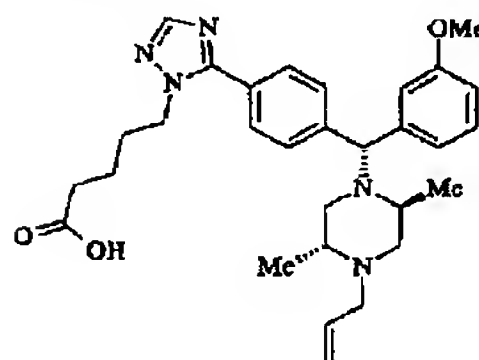
δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 8.48 (1H, s)、7.90 (2H, d)、7.46 (2H, d)、7.26 (1H, dd)、6.86 (3H, m)、5.80 (1H, m)、5.18 (2H, 2x d)、5.04 (3H, m)、3.73 (3H, s)、3.24 (1H, dd)、3.00 (1H, dd)、2.82 (1H, d)、2.64 (3H, m)、2.26 (1H, dd)、1.95 (1H, dd)、1.10 (3H, d)、1.00 (3H, d)。

実施例2及び3

5—(3—{4—[(R)—1—[(2S, 5R)—4—アリル—2, 5—ジメチルヘキサヒドロピラジン—1—イル]—1—(3—メトキシフェニル)メチル]フェニル}—1H—1, 2, 4—トリアゾル—1—イル)ペンタン酸及び5—(5—{4—[(R)—1—[(2S, 5R)—4—アリル—2, 5—ジメチルヘキサヒドロピラジン—1—イル]—1—(3—メトキシフェニル)メチル]フェニル}—1H—1, 2, 4—トリアゾル—1—イル)ペンタン酸下記一般式の化合物

【0160】

【化41】



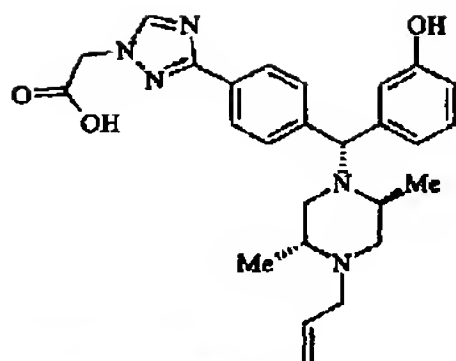
モニウム (80/20/3) δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.94 (1H, s)、7.54 (4H, m)、7.24 (1H, m)、6.85 (3H, m)、5.91 (1H, m)、5.10–5.34 (3H, m)、4.28 (2H, t)、3.78 (3H, s)、3.50 (1H, m)、3.17 (1H, m)、2.73–3.02 (4H, m)、2.40 (1H, m)、2.26 (3H, m)、1.85 (2H, m)、1.58 (2H, m)、1.17 (6H, 2x d)。実

実施例4

2—(3—{4—[(R)—1—[(2S, 5R)—4—アリル—2, 5—ジメチルヘキサヒドロピラジン—1—イル]—1—(3—ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}—1H—1, 2, 4—トリアゾル—1—イル)酢酸

【0162】

【化42】



【0163】三臭化ホウ素 (2m l、ジクロロメタン中の1N溶液) を実施例1からの化合物 (95m g) の溶液に添加し、その反応物を室温、窒素雰囲気下において3時間攪拌した。この反応混合物を真空中で蒸発させて乾燥させ、その残滓をジクロロメタンと共沸した。この物質を80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム溶液で中和し、再度蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) により精製し、表題の化合物を無色の固体、63m gとして得た。

R_f : 0.17 (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 462 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.15 (1H, s), 7.86 (2H, d), 7.12 (3H, m), 6.76 (2H, m), 6.54 (1H, d), 5.82 (1H, m), 5.37 (2H, 2x d), 5.06 (1H, s), 4.68 (2H, s), 3.60 (1H, dd), 3.30 (2H, m), 3.04 (1H, d), 2.76 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.40 (1H, dd),

2.20 (2H, m), 1.02 (3H, d), 0.85 (3H, d)。

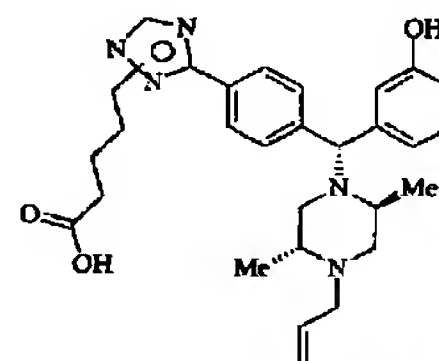
実施例5及び6

5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸及び5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

下記一般式の化合物

【0164】

【化43】



【0165】又はそれらの塩を、対応するメチルエステル (実施例2及び3) から実施例4において用いられたものに類似する方法により調製した。

【0166】

【表1】

Ex	異性体	M/z	1H -nmr/分析
5	1	504	δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.94 (1H, s), 7.50 (4H, m), 7.13 (1H, dd), 6.71 (3H, m), 5.90 (1H, m), 5.24 (2H, m), 5.18 (1H, s), 4.11 (2H, t), 3.48 (1H, dd), 3.11 (1H, dd), 2.95 (1H, d), 2.80 (2H, m), 2.64 (1H, d), 2.34 (1H, dd), 2.20 (1H, dd), 2.10 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).
6	2	504	δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.05 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.36 (2H, s), 7.03 (1H, dd), 6.65 (2H, m), 6.58 (1H, d), 5.67 (1H, m), 5.12 (3H, m), 4.10 (2H, t), 3.30 (), 2.94 (1H, dd), 2.80 (1H, d), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.19 (3H, m), 2.02 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.06 (3H, d), 0.92 (3H, d). 実測値: C, 66.06; H, 7.59; N, 13.58. $C_{29}H_{37}N_5O_3 \cdot 6/5H_2O$ は C, 66.31; H, 7.56; N, 13.33% を要求する

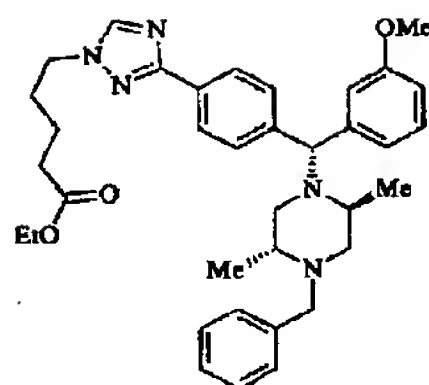
【0167】実施例5 (5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

実施例6 (5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

実施例7及び8

5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-メトキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸エチル及び5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-メトキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸エチル

【0168】



【0169】アセトニトリル (20m l) 中の調製10からの化合物 (490m g)、5-ブロモ吉草酸エチル (182 μ l) 及び炭酸カリウム (434m g) の懸濁液を還流下で72時間攪拌した。冷却後直ちにこの混合物を水 (25m l) とジクロロメタン (150m l) とに分配し、層を分離した。その有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (98/2-90/10 ジクロロメタン/メタノール) を用いて精製した後、再度 (95/5/0.25-80/20/1.5 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム) で溶出してN2異性体、490m gを得た。

R_f: 0.50 (90/10/0.75 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)

m/z: 596 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 8.07 (1H, s)、8.00 (2H, d)、7.52 (2H, d)、7.20-7.32 (6H, m)、6.82 (3H, m)、5.12 (1H, s)、4.20 (2H, t)、4.14 (2H, q)、3.90 (1H, d)、3.22 (1H, d)、2.55-2.76 (4H, m)、2.36 (2H, t)、1.95-2.06 (4H, m)、1.57-1.74 (4H, m)、1.22 (3H, t)、1.10 (6H, 2x d)。及びN1異性体、35m g。

R_f: 0.40 (90/10/0.75 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)

m/z: 596 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.95 (1H, s)、7.60 (2H, d)、7.52 (2H, d)、7.28 (6H, m)、6.81 (3H, m)、5.16 (1H, s)、4.21 (2H, t)、4.10 (2H, q)、3.92 (1H, d)、3.80 (3H, s)、3.20 (1H, d)、2.56-2.77 (4H, m)、2.29 (2H, t)、1.89-2.06 (4H, m)、1.62 (2H, m)、1.24 (3H, t)、1.12 (6H, 2x d)。

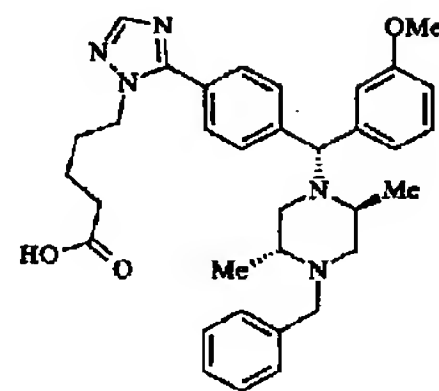
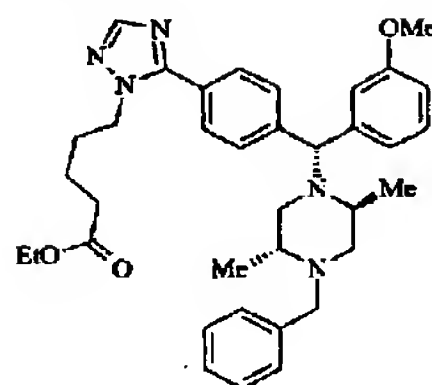
実施例9及び10

5-(5-{4-[(R) -1-[(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1-(3-メトキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

【0170】

【化45】

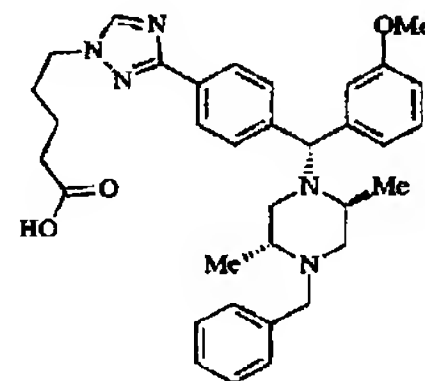
【化44】



【0171】5-(5-{4-[(R) -1-[(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1-(3-メトキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

【0172】

【化46】



【0173】これらの化合物は、調製10の化合物及び5-ブロモ吉草酸エチルを用いる実施例1に記載されたものに類似する方法、次いでケン化により調製した。これらの結果は以下の通りである：

N1異性体

m/z: 568 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.93 (1H, s)、7.53 (2H, d)、7.46 (2H, d)、7.18-7.28 (5H, m)、7.12 (1H, dd)、6.68 (2H, m)、6.56 (1H, s)、5.07 (1H, s)、4.20 (2H, t)、3.93 (1H, d)、3.60 (3H, s)、3.17 (1H, d)、2.68 (1H, d)、2.57 (3H, m)、2.22 (2H, t)、1.84-2.02 (4H, m)、1.556 (2H, m)、1.08 (3H, d)、1.02 (3H, d)。

N2異性体

m/z: 568 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 8.07 (1H, s)、7.97 (2H, d)、7.48 (2H, d)、7.27 (5H, m)、7.1

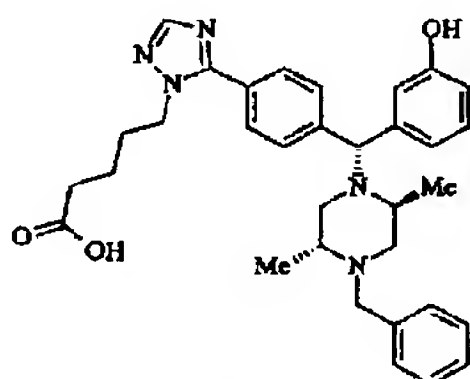
3 (1H, dd)、6.72 (3H, m)、5.04 (1H, s)、4.18 (2H, t)、3.92 (1H, d)、3.67 (3H, s)、3.25 (1H, d)、2.55-2.74 (4H, m)、2.36 (2H, t)、1.94-2.10 (4H, m)、1.66 (2H, m)、1.10 (3H, d)、1.02 (3H, d)。

実施例 11

5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

【0174】

【化47】



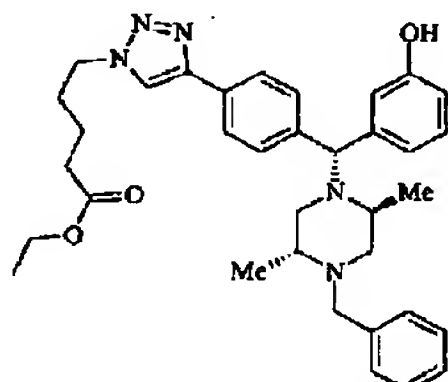
【0175】表題の化合物を、実施例9からの化合物を用いて、実施例4において用いたものに類似する方法に従って調製した。

m/z : 554 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.90 (1H, s)、7.54 (2H, d)、7.45 (2H, d)、7.19-7.28 (5H, m)、7.12 (1H, dd)、6.72 (2H, m)、6.52 (1H, s)、5.12 (1H, s)、4.22 (2H, t)、3.93 (1H, d)、3.19 (1H, d)、2.55-2.72 (4H, m)、1.92-2.10 (4H, m)、1.82 (2H, m)、1.47 (2H, m)、1.06 (6H, 2x d)。

実施例 12

5-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]

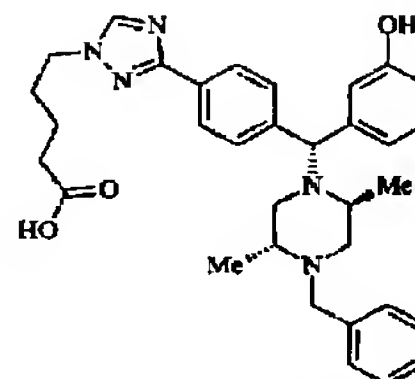


【0179】アセトニトリル (15ml) 中の調製16からの化合物 (573mg)、5-ブromo吉草酸エチル (162 μ l) 及び炭酸カリウム (418mg) の懸濁液を還流下で18時間攪拌した。冷却後直ちにこの混合物を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルとに分配した。相を分離

フェニル}-2H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸

【0176】

【化48】



【0177】表題の化合物を、実施例10からの化合物を用いて、実施例4に記載される手順に従って調製した。

m/z : 554 (MH⁺)

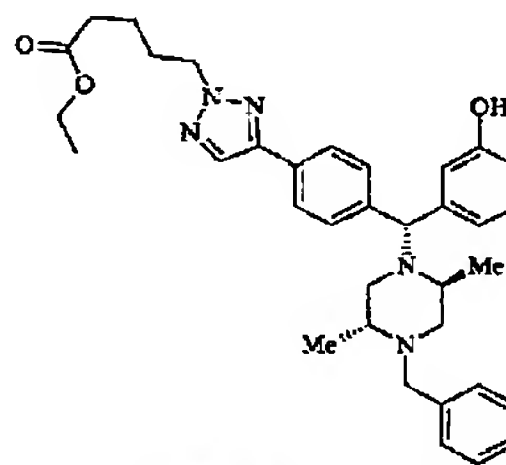
δ_H (400MHz, CD₃OD) : 8.45 (1H, s)、7.90 (2H, d)、7.46 (2H, d)、7.30 (5H, m)、7.15 (1H, dd)、6.69 (3H, m)、5.16 (1H, s)、4.22 (2H, t)、4.12 (1H, d)、3.52 (1H, d)、2.80 (3H, m)、2.64 (1H, m)、2.26 (3H, m)、2.10 (1H, m)、1.92 (2H, m)、1.60 (2H, m)、1.21 (3H, d)、1.11 (3H, d)。

実施例 13 及び 14

5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾル-1-イル)ペンタン酸エチル及び5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)ペンタン酸エチル

【0178】

【化49】



し、その水層酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で蒸発させて褐色油を得た。この物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (90/10-50/50 ペンタン/酢酸エチル) を用いて精製し、N2異性体、172mgを

得た。

m/z : 582 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) : 7.75 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.08-7.28 (6H, m), 6.74 (1H, d), 6.62 (2H, m), 5.04 (1H, s), 4.41 (2H, t), 4.08 (2H, q), 3.89 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.52-2.70 (4H, m), 2.30 (2H, t), 1.99 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.08 (3H, d), 1.02 (3H, d)。

次に、N1異性体、141mg。

m/z : 582 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) : 7.70 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.10-7.30 (7H, m), 6.74 (1H, d), 6.66 (2H, m), 5.02 (1H, s), 4.38 (2H, t), 4.10 (2H, q), 3.88 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.50-2.70 (4H, m), 2.30 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.06 (6H, 2x d)。

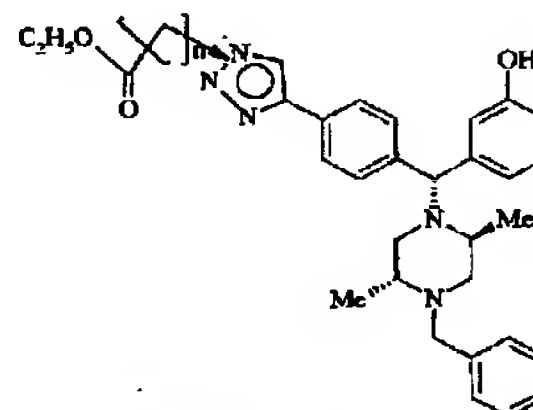
H, t), 1.06 (6H, 2x d)。

実施例15ないし19

下記一般式の化合物

【0180】

【化50】



【0181】を、実施例13及び14に記載されるものに類似する方法により、調製16の化合物及び対応するオメガブromoエステルを用いて調製した。

【0182】

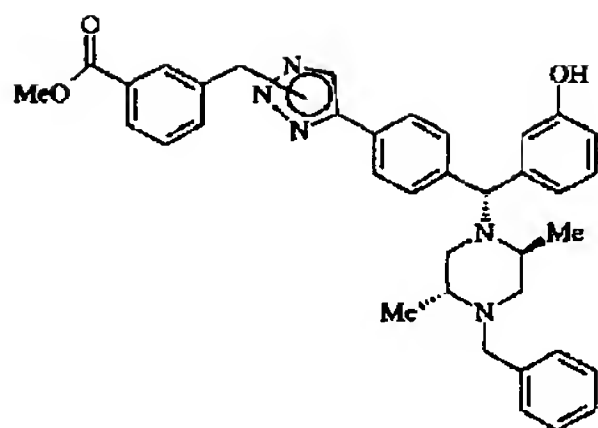
【表2】

Ex	異性体	M/z	n	1H nmr/分析
15	N-1		1	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 実測値: C, 66.64; H, 6.70; N, 12.94. $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot 1.6 H_2O$ は C, 66.61; H, 6.65; N, 12.92% を要求する
16	N-2		1	
17	N-2	554	2	δ ($CDCl_3$): 7.80 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.36-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.07 (1H, s), 4.74 (2H, t), 4.20 (2H, q), 3.96 (1H, d), 3.20 (1H, d), 3.02 (2H, m), 2.78-2.50 (4H, m), 2.00 (3H, m), 1.25 (3H, t), 1.10 (3H, d), 1.05 (3H, m).
18	N-1	569	3	δ ($CDCl_3$): 7.73 (3H, m), 7.49 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.65 (3H, m), 5.52 (1H, br s), 5.07 (1H, s), 4.47 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.92 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.40-2.20 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.15-1.05 (6H, m). [α] _D -7.4° (c=0.1) m/z 569
19	N-2	569	3	δ ($CDCl_3$): 7.79 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.65 (3H, m), 5.07 (1H, br s), 5.02 (1H, br s), 4.52 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.91 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.40-2.25 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.09 (6H, m). [α] _D -10.4° (c=0.1) m/z 569

【0183】実施例20及び21

【0184】

【化51】



【0185】アセトニトリル (60ml) 中の調製16からの化合物 (2.4g) の溶液に3-ブロモメチル安息香酸メチル (0.969g) 及び炭酸カリウム (1.75g) を添加した。この反応混合物を還流温度に16時間加熱した後、その反応混合物を室温に冷却してフッ化テトラエチルアンモニウム (2.2g) を添加し、その反応混合物を25分間攪拌した後減圧下で蒸発させた。その残滓を重炭酸ナトリウム溶液 (1%、80ml) で処理し、その生成物をEtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルを用いてEtOAc/ヘキサン (1:3-1:1) で溶出して精製し、表題の化合物を2種類の異性体として得た。

白色泡状物質としてのN2異性体 (1.15g) :

R_f 0.15 (EtOAc/ヘキサン、1/3、v/v)
 δ_H (CDCl₃) 8.05 (1H, s)、8.00 (1H, d)、7.80 (1H, s)、7.65 (2H, d)、7.55-7.40 (4H, m)、7.3-7.1 (6H, m)、6.80-6.60 (3H, m)、5.65 (2H, s)、5.05 (1H, s)、3.90 (4H, t)、3.20 (1H, d)、2.80-2.50 (4H, m)、2.10-1.95 (2H, m)、1.10 (6H, 2xd)。

ベージュ色の泡状物質としてのN1異性体 (1.0g) :

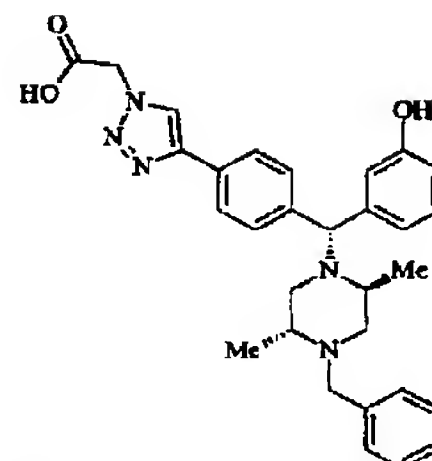
R_f 0.25 (EtOAc/ヘキサン、1/3、v/v)
 δ_H (CDCl₃) 8.05 (1H, s)、8.00 (1H, d)、7.70 (2H, d)、7.65 (1H, s)、7.55-7.40 (4H, m)、7.3-7.1 (6H, m)、6.80-6.60 (3H, m)、5.65 (2H, s)、5.05 (1H, s)、3.95 (4H, d)、3.20 (1H, d)、2.80-2.50 (4H, m)、2.10-1.95 (2H, m)、1.10 (6H, 2xd)。

実施例22

(-)-2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾル-1-イル) 酢酸

【0186】

【化52】



【0187】水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml、2N) をジオキサン (6ml) 及びメタノール (3ml) 中の実施例15の化合物 (152mg) の溶液に添加し、その反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を2N塩酸を用いてpH5に酸性化した後、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (85/15/3-80/20/4、ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) を用いて精製した。この物質を、ポリスチレン逆相樹脂で、勾配溶出 (100/0-60/40 水/アセトニトリル) を用いてさらに精製した。アセトニトリルを真空中で蒸発させ、残留する水溶液を凍結乾燥して表題の化合物、55mgを得た。

m/z : 512 (MH⁺)

δ_H (400MHz、DMSO-d₆) : 9.25 (1H, s)、8.40 (1H, s)、7.73 (2H, d)、7.40 (2H, d)、7.25-7.05 (6H, m)、6.70 (2H, m)、6.60 (1H, d)、5.10 (2H, s)、4.85 (1H, s)、3.75 (1H, d)、2.70-2.50 (4H, m)、2.28 (1H, s)、2.0 (2H, m)、1.0 (6H, 2xd)。

実測値 : C、65.28 ; H、6.84 ; N、13.04。C₃₀H₃₃N₅O₃・2.1H₂OはC、64.98 ; H、6.86 ; N、13.33%を要求する。

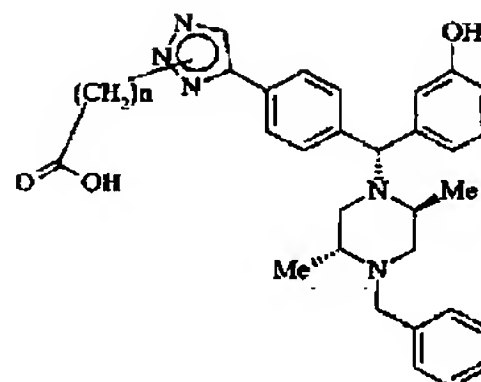
[α]_D -5.46 (メタノール、c=0.33)

実施例23ないし27

下記一般式の化合物

【0188】

【化53】



【0189】を、実施例22に記載される手順を用いて、対応するエステルから調製した。

実施例23 (-)-2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ

シフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-
トリアゾル-2-イル)酢酸

実施例24 3-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)プロパン酸

実施例25 4-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)ブタン酸

実施例26 (-)-5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)ペンタン酸

実施例27 (-)-5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)ペンタン酸

【0190】

【表3】

Ex	異性体	M/z	n	$[\alpha]_D^{25}$ MeOH (C=0.1)	1H nmr
23	2	512	1	-3.20°	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.25 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.72 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.70 (2H, m), 6.60 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.85 (1H, d), 3.71 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.27 (1H, s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.0 (6H, 2xd). 実測値: C, 66.64; H, 6.70; N, 12.94. $C_{26}H_{30}N_6O_3 \cdot 1.6 H_2O$ は C, 66.61; H, 6.65; N, 12.92%を要求する
24	2	526	2	-5.20°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.10 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.90 (1H, s), 4.60 (2H, d), 3.85 (1H, d), 3.0 (1H, m), 2.95 (2H, d), 2.75-2.55 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.0 (6H, 2xd). 実測値: C, 65.41; H, 6.85; N, 12.80. $C_{27}H_{32}N_6O_3 \cdot 2.25 H_2O$ は C, 65.76; H, 7.03; N, 12.37%を要求する
25	1	540	3		δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 8.48 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.40 (2H, d), 3.70 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.20 (2H, d), 2.10-1.90 (4H, m), 1.03 (6H, m). 実測値: C, 67.82; H, 7.09; N, 13.12. $C_{28}H_{34}N_6O_3 \cdot 1.5 H_2O$ は C, 67.82; H, 7.11; N, 12.36%を要求する
26	1	554	4	-5.40°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.48 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.26 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 6.72 (2H, d), 6.62 (1H, d), 4.88 (1H, s), 4.37 (2H, d), 3.73 (1H, d), 2.57-2.72 (4H, m), 2.44 (5H, m), 2.22 (2H, d), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.04 (6H, 2xd). 実測値: C, 67.64; H, 7.12; N, 11.84. $C_{29}H_{36}N_6O_3 \cdot 7/4 H_2O$ は C, 67.73; H, 7.32; N, 11.97%を要求する
27	2	554	4	-6.20°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.14 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.27 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 6.60-6.74 (3H, m), 4.90 (1H, s), 4.41 (2H, d), 3.72 (1H, d), 2.63 (4H, m), 2.42 (4H, m), 2.18 (2H, d), 1.82-2.05 (5H, m), 1.45 (2H, m), 1.04 (6H, 2xd). 実測値: C, 68.92; H, 7.17; N, 12.27. $C_{29}H_{36}N_6O_3 \cdot H_2O$ は C, 69.33; H, 7.23; N, 12.25%を要求する

【0191】実施例28及び29

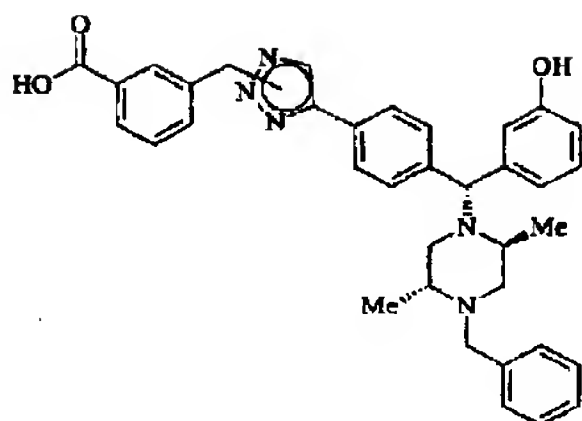
3-[(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)メチル]安息香酸及び3-[(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H

-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)メチル]安息香酸

下記式の化合物

【0192】

【化54】



【0193】を、実施例20及び21から、実施例22に記載される手順に従って調製した。

【0194】

【表4】

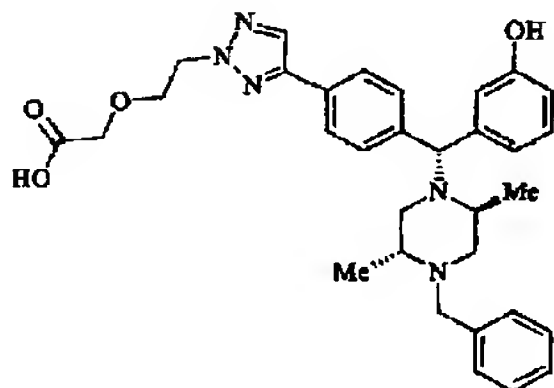
Ex	異性体	M/z	¹ H nmr
28	2	588	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 8.55 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.75 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 5.80-5.60 (2H, 2xs), 4.95 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, m). 実測値: c, 52.00; H, 7.34; N, 8.37. $C_{30}H_{37}N_5O_3 \cdot 3.5 H_2O$ は C, 52.03; H, 7.76; N, 8.43% を要求する
29	1	588	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 8.25 (1H, s), 7.85 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 5.75 (2H, s), 4.95 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd). 実測値: c, 69.77; H, 6.31; N, 11.14. $C_{30}H_{37}N_5O_3 \cdot 1.8 H_2O$ は C, 69.72; H, 6.60; N, 11.29% を要求する

【0195】実施例30

2-[2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)エトキシ]酢酸

【0196】

【化55】



【0197】塩化水素ガスを、エタノール (150ml) 中の調製17の第1化合物 (2.50g) の溶液を通して、0℃で30分間泡立てた。次に、この反応混合物を0℃で45分間攪拌した後、エタノールを減圧下で蒸発させ、その残滓をエタノール (60ml) 及びH₂O (60ml) に再溶解し、室温に暖めて18時間攪拌した。2N NaOH (11.5ml) をこの反応混合物に添加して3時間攪拌し、その混合物を2M HClを用いてpH5に酸性化して、溶媒を減圧下で蒸発させた。その生成物を、シリカゲルを用いて (CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 80/20/4, v/v) で溶出してN2異性体 (1.60g) を白色粉末として得た。

m/z : 556 (MH⁺)

δ_H (300MHz, DMSO- d_6) : 8.20 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.25 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 4.95 (1H, s), 4.55 (2H, t), 3.95 (2H, d), 3.85 (2H, m), 3.70 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, m)。

実測値: C, 66.63; H, 6.84; N, 12.64. $C_{32}H_{37}N_5O_4 \cdot H_2O$ はC, 66.99; H, 6.85; N, 12.21%を要求する。

$[\alpha]_D -2.0$ (メタノール, c=0.1)

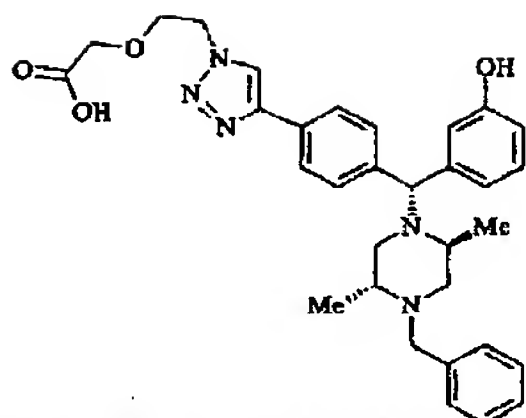
実施例31

2-[2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾル-2-イル)エトキシ]酢酸

下記式の化合物

【0198】

【化56】



【0199】を実施例30に類似する方法及び調製17の第2化合物を用いて調製し、表題の化合物を白色固体 (490mg) として得た。

m/z : 556 (MH^+)

δ_H (300MHz, DMSO- d_6) : 8.70 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 4.95 (1H, s), 4.50 (2H, m), 3.95-3.70 (6H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, 2x d)。

実測値 : C, 64.33; H, 7.02; N, 13.08。C₃₂H₃₇N₅O₄ · 2.25H₂OはC, 64.46; H, 7.02; N, 11.75%を要求する。

$[\alpha]_D$ -2.60 (メタノール, c=0.1)

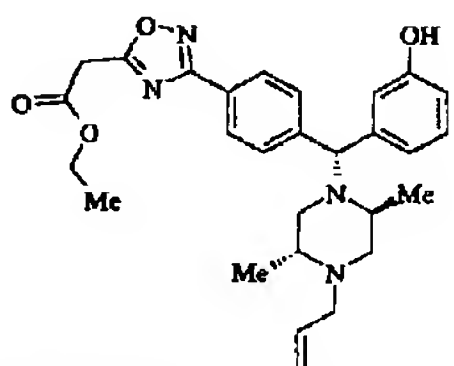
実施例32

実施例33

2-(3-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)酢酸エチル

【0200】

【化57】



【0201】硫酸水素テトラブチルアンモニウム (50mg) 及び粉末化水酸化ナトリウム (508mg) を調製19の化合物 (1g) の溶液に添加した。次に、ジオキサン (5ml) 中の新たに蒸留した塩化エチルマロニル (704ml) の溶液を滴下によりこの溶液に添加し、その反応物を70℃で20時間撹拌した。冷却後直ちにこの反応混合物を濾過し、その濾液を真空中で蒸発させて乾燥させ、褐色油を得た。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (93/7/0.5-80/20/3 ヘキサン/イソプロピルアルコール/水酸化アンモニウム) を用いて精製し、表題の化合物、485mgを得た。

R_f : 0.37 (80/20/1.5 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 491 (MH^+)

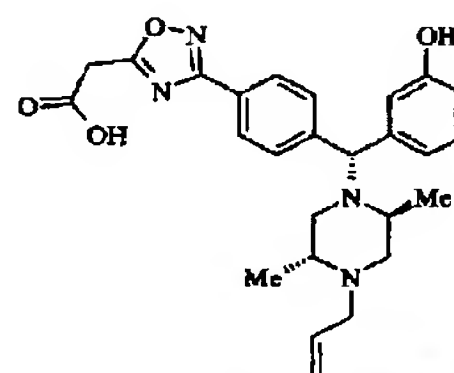
δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.99 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.62 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.19 (3H, m), 4.26 (2H, q), 4.02 (2H, s), 3.38 (1H, dd), 2.88 (2H, m), 2.48-2.68 (3H, m), 2.16 (1H, dd), 1.95 (1H, dd), 1.30 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.01 (3H, d)。

実施例34

2-(3-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)酢酸

【0202】

【化58】



【0203】アセトン (45ml) 中の実施例33からの化合物 (490mg) の溶液をリン酸緩衝液 (pH7.2, 0.2M, 80ml) 中のリパーゼ酵素 (シュードモナス・セパシア (Pseudomonas cepacia)) の懸濁液に添加し、その反応物を室温で18時間撹拌した。次に、リパーゼP (アマノ (Amano)) 酵素 (200mg) を添加し、その反応物を30℃でさらに3週間撹拌した。この反応混合物を粗製等級のシリカゲルに予備吸着させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) により精製した。この物質を、ポリスチレン逆相樹脂により、勾配溶出 (90/10-50/50 水/アセトニトリル) を用いてさらに精製した。アセトニトリルを真空中で蒸発させ、残留する水溶液を凍結乾燥して表題の化合物を白色固体、63mgとして得た。

R_f : 0.31 (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

δ_H (400MHz, DMSO- d_6) : 9.38 (1H, br s), 7.94 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.16 (1H, m), 6.68 (2H, m), 5.82 (1H, m), 5.20 (2H, 2x d), 5.08 (1H, s), 4.19 (2H, s), 3.02 (1H, dd), 2.87 (1H, d), 2.60-2.74 (3H, m), 2.28 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.12 (3H, d), 1.02 (3H, d)。

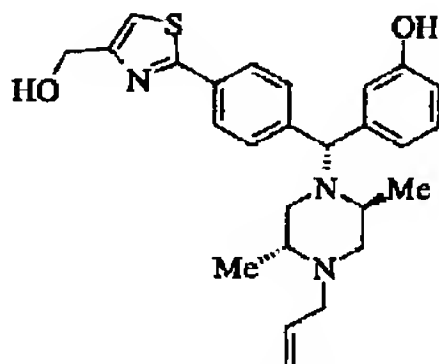
実測値：C、61.80；H、6.19；N、11.19。C₂₆H₃₀N₄O₂・1/2H₂OはC、61.52；H、6.95；N、11.04%を要求する。

実施例35

3-((R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-チアゾル-2-イル]フェニルメチル)フェノール

【0204】

【化59】



【0205】フッ化テトラエチルアンモニウム (56mg) をアセトニトリル (10ml) 中の調製26の化合物 (140mg) の溶液に添加し、その反応物を室温で30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (20ml) と水 (10ml) とに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (93/7/1 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) により精製した。その後、この物質を水中でスラリー化し、その懸濁液を凍結乾燥して表題の化合物を固体、73mgとして得た。

R_f : 0.21 (93/7/1 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 450 (MH⁺)

[α]_D +29.21 (c=0.10 メタノール)

δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.83 (2H, d)、7.49 (2H, d)、7.18 (1H, dd)、6.73 (2H, m)、6.65 (1H, s)、5.90 (1H, m)、5.20 (3H, m)、4.82 (2H, s)、3.40 (1H, dd)、2.94 (1H, m)、2.83 (1H, d)、2.60 (3H, m)、2.19 (1H, m)、2.00 (1H, m)、1.72 (1H, br s)、1.15 (3H, d)、1.02 (3H, d)。

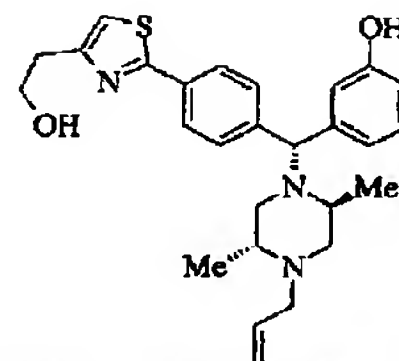
実測値：C、68.14；H、7.06；N、8.84。C₂₆H₃₁N₃O₂S・2/5EtOAcはC、68.37；H、7.11；N、8.67%を要求する。

実施例36

3-((R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-4-[4-(ヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾル-2-イル]フェニルメチル)フェノール

【0206】

【化60】



【0207】表題の化合物を、調製27の化合物を用い、実施例35に記載されるものに類似する手順に従って調製し、95%の収率で得た。

R_f : 0.38 (90/10/2 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 464 (MH⁺)

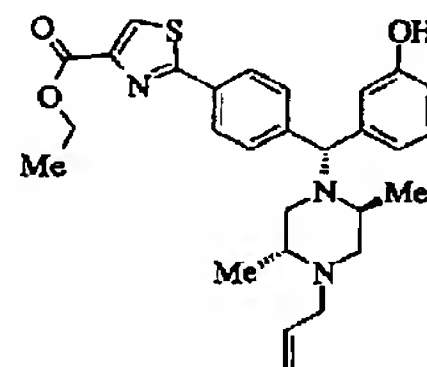
δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.83 (2H, d)、7.49 (2H, d)、7.19 (1H, dd)、6.97 (1H, s)、6.72 (2H, m)、6.66 (1H, s)、5.88 (1H, m)、5.18 (3H, m)、3.99 (2H, t)、3.60 (1H, br s)、3.37 (1H, dd)、3.04 (2H, t)、2.86 (2H, m)、2.60 (2H, m)、2.48 (1H, m)、2.15 (1H, m)、1.94 (1H, m)、1.18 (3H, d)、0.99 (3H, d)。

実施例37

2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0208】

【化61】



【0209】フッ化テトラエチルアンモニウム (296mg) をアセトニトリル (10ml) 中の調製24の化合物 (800mg) の溶液に添加し、その反応物を室温で10分間攪拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルとに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (96/4 ジクロロメタン/メタノール) により精製し、表題の化合物、580mgを得た。

m/z : 492 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃) : 8.14 (1H, s)、7.93 (2H, s)、7.54 (2H, d)、7.20 (1H, dd)、6.74 (2H, m)、6.66 (1H, s)、5.88 (1H, m)、5.20 (3H, m)、4.46 (2H, q)、3.38 (1H, m)、2.87 (2H, m)、2.68 (1H, m)、2.60

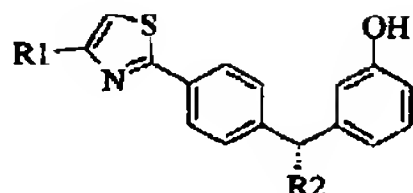
(1H、d)、2.52 (1H、m)、2.17 (1H、m)、1.96 (1H、m)、1.43 (3H、t)、1.18 (3H、d)、1.01 (3H、d)。

実施例38ないし43

下記一般式の化合物

【0210】

【化62】



【0211】を、対応するシリルエステルの脱シリル化により、実施例37に記載されるものに類似する方法によって調製した。

実施例38 2- (2- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル} -1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

実施例39 2- [2- (2-4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシ

フェニル) メチル] フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル) エチル] アミノ酢酸エチル

実施例40 2- [[2- (2-4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル) エチル] (メチル) アミノ] 酢酸エチル

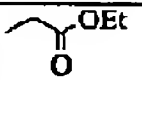
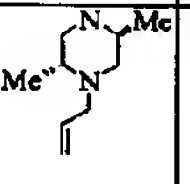
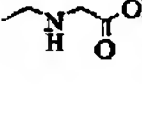
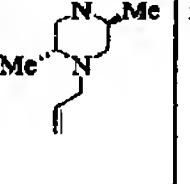
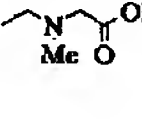
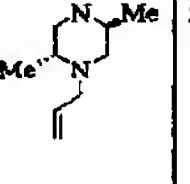
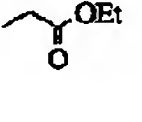
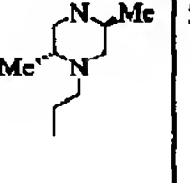
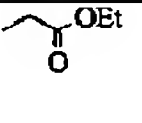
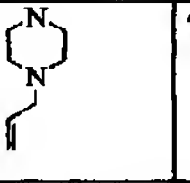
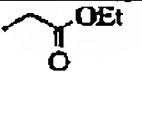
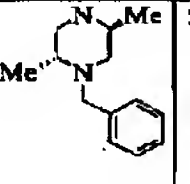
実施例41 2- (2- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-プロピル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル} -1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

実施例42 2- (2-4- [(4-アリルピペラジノ) (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

実施例43 2- (2- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル} -1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

【0212】

【表5】

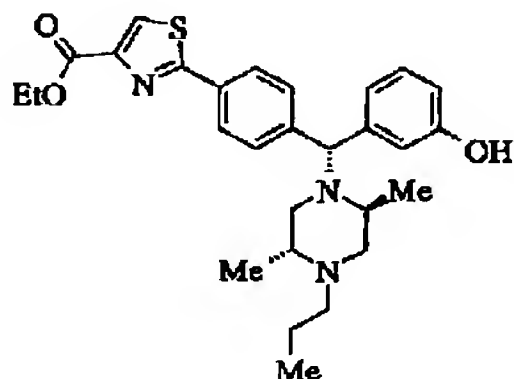
Ex	R1	R2	m/z	¹ H nmr
38			506	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.73 (2H, m), 6.63 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 5.18 (3H, m), 4.21 (2H, q), 3.90 (2H, s), 3.37 (1H, dd), 2.85 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.16 (3H, d), 1.01 (3H, d).
39			535	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.83 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.14 (2H, m), 6.67 (2H, m), 6.58 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.19 (3H, m), 4.18 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.39 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 2.81 (1H, d), 2.48-2.66 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.11 (3H, d), 1.02 (3H, d).
40			549	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.16 (2H, m), 6.73 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.44 (1H, br s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.20 (2H, q), 3.95 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.91 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.15 (3H, d), 1.02 (3H, d). [α] _D +13.34, c=0.013
41			508	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.17 (2H, m), 6.72 (2H, m), 6.60 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.20 (2H, q), 3.89 (2H, s), 2.84 (1H, dd), 2.60 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.20 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.41-1.61 (3H, m), 1.27 (3H, t), 1.16 (3H, d), 0.99 (3H, d), 0.87 (3H, t).
42			478	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.06 (1H, dd), 5.77 (2H, m), 5.12 (2H, m), 4.21 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.85 (2H, s), 2.94 (2H, d), 2.27-2.44 (8H, m), 1.19 (3H, t).
43			556	δ_H (400MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.50 (3H, m), 7.28 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.63 (1H, d), 4.94 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.85 (2H, s), 3.74 (1H, d), 3.26 (1H, m), 2.63 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.04 (6H, 2xd).

【0213】実施例44

2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-プロピル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0214】

【化63】



【0215】テトラヒドロフラン (5m l) 中の調製31の化合物 (400mg)、プロピオンアルデヒド (86 μ l)、酢酸 (56m l) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (375mg) の溶液を室温で3時間攪拌した。

次に、この反応混合物を酢酸エチル (25m l) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25m l) とに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチル (2 \times 25m l) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (98/2-95/5 ジクロロメタン/メタノール) を用いて精製し、表題の化合物を褐色油、395mg として得た。

R_f: 0.62 (85/15 ジクロロメタン/メタノール)

m/z: 494 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 8.14 (1H, s)、7.92 (2H, d)、7.50 (2H, d)、7.16 (1H, dd)、6.72 (2H, m)、6.65 (1H, s)、5.18 (1H, s)、4.45 (2H, q)、2.92 (1H, m)、2.68 (2H, m)、2.58 (2H, m)、2.26 (2H, m)、2.06 (1H, m)、1.52 (2H, m)、1.42 (3H, t)、1.16 (3H, d)、1.04 (3H, d)、0.90 (3H, t)。

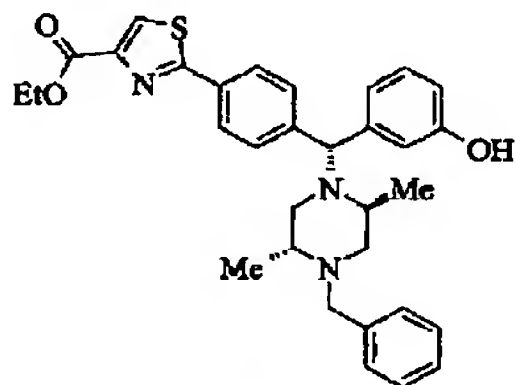
実施例45

2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベン

ジルー-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾルー-4-カルボン酸エチル

【0216】

【化64】



【0217】表題の化合物を、実施例44に記載されるものに類似する手順に従い、調製31の化合物及びベンズアルデヒドを用いて調製し、明るい褐色の油、88%として得た。

R_f : 0.31 (ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 542 (MH^+)

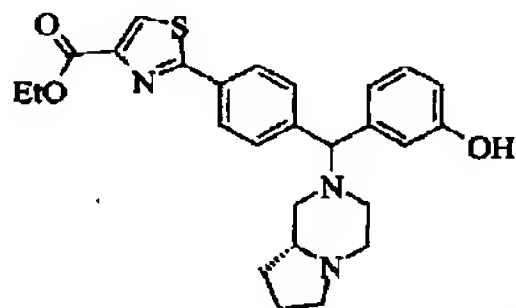
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.14 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.15-7.32 (6H, m), 6.79 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.68 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.45 (2H, q), 3.92 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.63 (3H, m), 2.04 (2H, m), 1.42 (3H, t), 1.10 (6H, 2x d)。

実施例46及び47

2-{4-[(8aR)ペルヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾルー-4-カルボン酸エチル

【0218】

【化65】



【0219】アセトニトリル (6ml) 中の調製38 (800mg) 及び40 (317mg) の化合物並びに炭酸カリウム (1.1g) の懸濁液を還流下で18時間攪拌した。冷却した後直ちにこの混合物を水及び酢酸エチルに分配した。相を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させて乾燥させて褐色油を得た。この物質を、キラルパック AD (chiralpak AD) カラム (2x25cm) を用いる HPLC により、0.6% トリフルオロ酢酸及び0.4% ジエチルアミンを含む70/30 ヘキサン/イソプロパノールを用いて9ml/分で溶出して精製した。2つの別々の生成

物を、各々、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (90/10 ジクロロメタン/メタノール) によりさらに精製し、表題の化合物のジアステレオ異性体、異性体1、300mgを得た。

m/z : 464 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.12 (1H, s), 7.93 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.16 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.68 (1H, d), 4.98 (1H, br s), 4.44 (2H, q), 4.30 (1H, s), 2.94-3.12 (3H, m), 2.80 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.42 (3H, t), 0.91 (4H, m)。

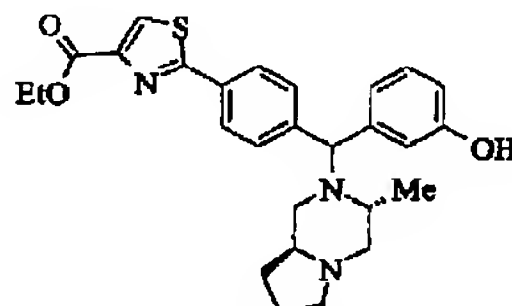
200mgの第2異性体も単離した。

実施例48

2-{4-[(3R, 8aS)-3-メチルペルヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾルー-4-カルボン酸エチル

【0220】

【化66】



【0221】アセトニトリル (20ml) 中の調製38 (1.2g) 及び41 (533mg) の化合物並びに炭酸カリウム (1.7g) の懸濁液を還流下で18時間攪拌した。冷却した後直ちにこの混合物を水及び酢酸エチルに分配し、相を分離した。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム) により精製し、再度 (95/5 酢酸エチル/トリエチルアミン) 精製して表題の化合物をジアステレオ異性体の混合物、125mgとして得た。

R_f : 0.39 (95/5 酢酸エチル/トリエチルアミン)

m/z : 478 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.14 (1H, s), 7.93 (2H, d), 7.21 (2H, m), 7.12 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.50 (1H, br s), 5.38 (1H, s), 4.42 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.85 (1H, d), 2.57 (1H, m), 2.14 (3H, m), 1.70 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.22 (4H, m)。

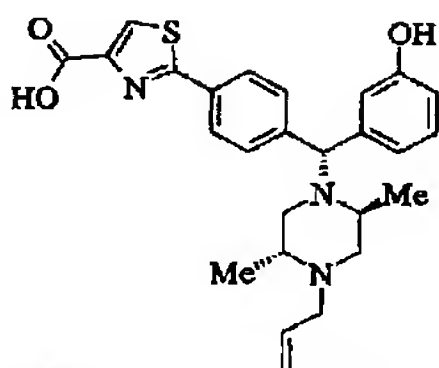
実施例49

(+)-2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]

フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸

【0222】

【化67】



【0223】水酸化ナトリウム水溶液 (3m l、2N) をジオキサン (6m l) 及びメタノール (3m l) 中の実施例37からの化合物 (580mg) の溶液に添加し、その反応物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を2N塩酸を用いてpH5に酸性化した後、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (85/15/2.5-80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) を用いて精製した。この物質をポリスチレン逆相樹脂により勾配溶出 (100/0-50/50 水/アセトニトリル) を用いてさらに精製した。アセトニトリルを真空中で蒸発させ、残留する水溶液を凍結乾燥して表題の化合物、410mgを得た。

R_f : 0.22 (80/20/3 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 464 (MH^+)

$[\alpha]_D +15.0$ ($c=0.08$, メタノール)

δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.34 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.51 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 6.70 (3H, m), 5.79 (1H, m), 5.18 (1H, d), 5.10 (1H, d), 5.00 (1H, s), 3.17 (1H, dd), 2.88 (1H, m), 2.75 (1H, dd), 2.56 (3H, m), 2.12 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.96 (3H, d)。

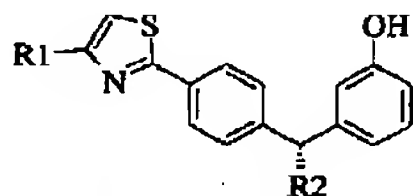
実測値: C、63.72; H、6.13; N、8.65。C₂₆H₂₉N₃O₃S。2/5CH₂Cl₂はC、63.73; H、6.04; N、8.44%を要求する。

実施例50ないし59

下記一般式の化合物

【0224】

【化68】



【0225】を、対応するエステルから、実施例49に記載されるものに類似する方法を用いて調製した。

実施例50 2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸

実施例51 2-[2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)エチル]アミノ酢酸

実施例52 2-[2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)エチル)(メチル)アミノ]酢酸

実施例53 2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-プロピル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸

実施例54 2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-プロピル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸

実施例55 2-(2-{4-[(4-アリルピペラジノ)(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸

実施例56 2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸

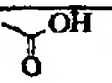


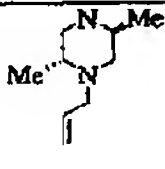
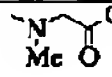
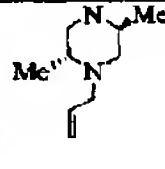
実施例57 2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸

実施例58 2-(2-{4-[(8aR)ペルヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸

実施例59 2-{4-[[(3R, 8aS)-3-メチルペルヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸

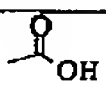
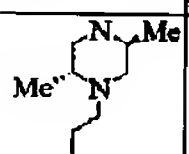
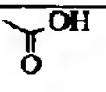
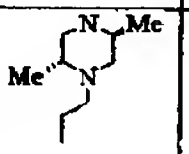
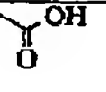
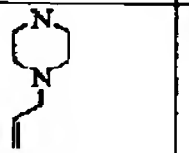
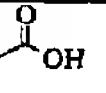
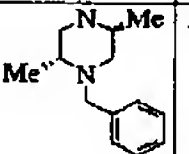
【0226】

【表6】

Ex	R1	R2	m/z	$[\alpha]_D$	$^1\text{Hnmr}$ /分析
50			478	+20.67 $c=0.12$	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 7.82 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 6.68 (3H, m), 5.77 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.74 (2H, s), 3.16 (1H, dd), 2.84 (1H, m), 2.62 (1H, dd), 2.54 (3H, m), 2.08 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.06 (3H, d), 0.94 (3H, d). 実測値: C, 64.83; H, 6.36; N, 8.42. $C_{27}H_{31}N_2O_2S_2 \cdot 6/5H_2O$ は C, 64.96; H, 6.74; N, 8.42% を要求する
51			507	+22.37 $c=0.11$	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 7.83 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 6.67 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.97 (2H, s), 3.40 (1H, br s), 3.24 (2H, s), 3.15 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.93 (3H, d). 実測値: C, 63.00; H, 6.84; N, 10.37. $C_{28}H_{32}N_2O_2S_2 \cdot 3/2H_2O$ は C, 63.02; H, 6.99; N, 10.50% を要求する
52			521	+17.60 $c=0.10$	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 7.84 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 6.68 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.17 (3H, m), 2.86 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.54 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.09 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.05 (3H, d), 0.92 (3H, d). 実測値: C, 63.43; H, 7.04; N, 10.18. $C_{28}H_{32}N_2O_2S_2 \cdot 3/2H_2O$ は C, 63.59; H, 7.18; N, 10.23% を要求する

【0227】

【表7】

Ex	R1	R2	m/z	$[\alpha]_D$	$^1\text{H NMR}$ /分析
53			466	+17.20 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.34 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.66 (1H, d), 4.95 (1H, s), 2.80 (1H, d), 2.65 (1H, m), 2.56 (1H, d), 2.44 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.38 (2H, m), 1.08 (3H, d), 0.96 (3H, d), 0.80 (3H, t). 実測値: C, 57.60; H, 7.34; N, 7.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 9/4\text{H}_2\text{O}$ は C, 57.50; H, 7.34; N, 7.75% を要求する
54			480	+23.0 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.29 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.12 (1H, dd), 6.70 (2H, m), 6.05 (1H, d), 4.94 (1H, s), 3.76 (2H, s), 3.17 (2H, t), 2.78 (1H, d), 2.64 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.08 (3H, d), 0.94 (3H, d), 0.81 (3H, t). 実測値: C, 64.82; H, 6.78; N, 8.41. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ は C, 65.16; N, 7.09; S, 8.44% を要求する
55			450		δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 7.81 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.82 (2H, m), 6.36 (1H, d), 5.78 (1H, m), 5.15 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.20 (1H, s), 3.69 (2H, s), 2.92 (2H, d), 2.27-2.42 (8H, m).
56			514	-8.80 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.38 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.28 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.4.94 (1H, s), 3.74 (1H, d), 3.56 (2H, s), 2.64 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.05 (6H, m). 実測値: C, 66.06; H, 6.43; N, 8.08. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 17/10\text{H}_2\text{O}$ は C, 66.20; H, 6.37; N, 7.72% を要求する

【0228】

【表8】

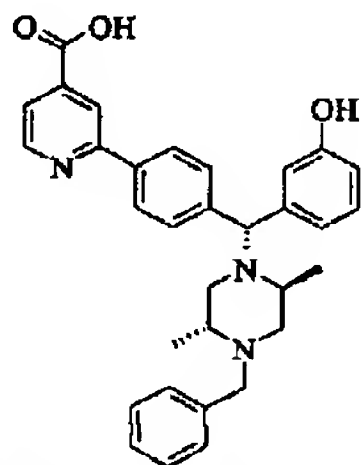
Ex	R1	R2	m/z	[α] _D	¹ Hnmr/分析
57			528	-0.6 c=0.11	δ _H (300MHz, DMSO-d ₆): 7.81 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.41 (1H, s), 7.26 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.63 (1H, d), 4.92 (1H, s), 3.70 (2H, s), 3.17 (2H, s), 2.64 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.02 (6H, m).
58			436	+36.7 c=0.12	δ _H (300MHz, DMSO-d ₆): 9.40 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.89 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 6.82 (2H, m), 6.57 (1H, d), 4.30 (1H, s), 2.90 (3H, m), 2.69 (1H, d), 2.24 (1H, m), 2.06 (3H, m), 1.65 (4H, m), 1.21 (1H, m). 実測値: C, 61.76; H, 5.60; N, 9.27. C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·3/2H ₂ O は C, 62.32; H, 6.10; N, 9.08% を要求する
59			450		δ _H (300MHz, DMSO-d ₆): 9.20 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.94 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 6.74 (1H, d), 6.60 (1H, d), 5.30 (1H, s), 2.79-2.96 (4H, m), 2.00-2.22 (3H, m), 1.18 (3H, d). 実測値: C, 58.80; H, 6.27; N, 8.39. C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₃ ·3/10H ₂ O は C, 58.99; H, 6.65; N, 6.25% を要求する

【0229】実施例60

2- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル} イソニコチン酸

【0230】

【化69】



【0231】水酸化カリウム (0.29g) をn-ブタノール (30ml) 中の調製73の化合物 (0.47g) の溶液に添加した。この反応混合物を還流下で16時間加熱した後、冷却した混合物を2N HClでpH6.5に中和し、減圧下で蒸発させた。その残滓をH₂O/MeOH (1/1, v/v) (6ml) で希釈し、ポリスチレンゲル逆相カラムに添加して、H₂O、次いでH₂O/MeOH (55/45-15/85, v/v) の溶出勾配で溶離した。MeOHを減圧下で蒸発させ、残留する水溶液を凍結乾燥して表題の化合物を白色固体 (343mg) として得た。

R_f: 0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 80/20/4, v/v)。

δ_H (300MHz, DMSO): 8.60 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.62 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.39-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.00 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.60 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, 2x d)。

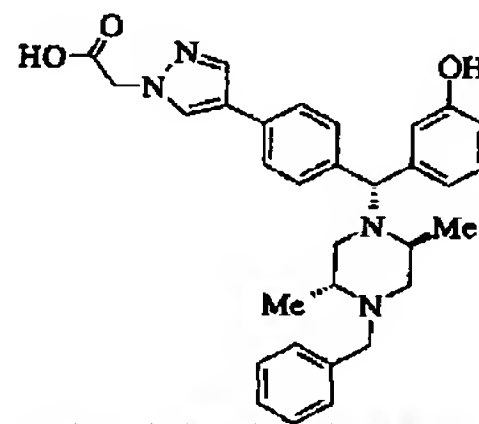
分析: 実測値C, 68.71; H, 6.05; N, 7.35; C₃₂H₃₃N₃O₃·3H₂OはC, 68.43; H, 7.00; N, 7.48%を要求する。

実施例61

2- (4- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル} -1H-ピラゾル-1-イル) 酢酸

【0232】

【化70】



【0233】表題の化合物を、実施例37に記載される反応系列、次いで実施例22に記載されるものに類似する方法を用い、調製49の化合物を用いて調製した。

R_f: 0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 16/20

/4、v/v)。

δ_H (300MHz、DMSO- d_6) : 8.00 (1H、s)、7.80 (1H、s)、7.45 (2H、d)、7.35-7.05 (8H、m)、6.75 (2H、d)、6.60 (1H、d)、4.90 (1H、s)、4.70 (2H、s)、3.85 (1H、d)、3.20 (1H、d)、2.80-2.50 (4H、m)、2.00 (2H、m)、1.05 (6H、m)。

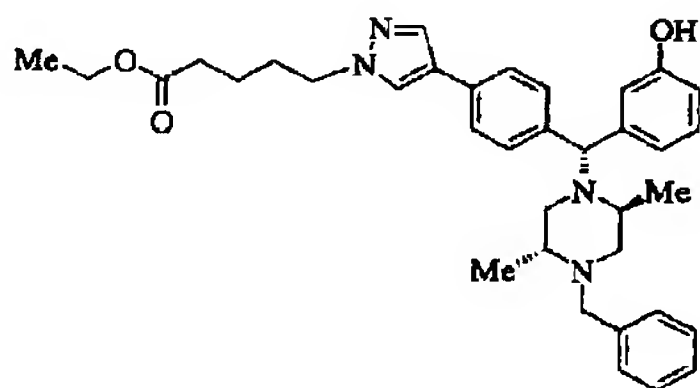
分析：実測値C、63.63；H、6.75；N、9.58； $C_{31}H_{34}N_4O_3 \cdot 4H_2O$ はC、63.90；H、7.27；N、9.62%を要求する。

実施例62

5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-ピラゾル-1-イル)ペンタン酸エチル

【0234】

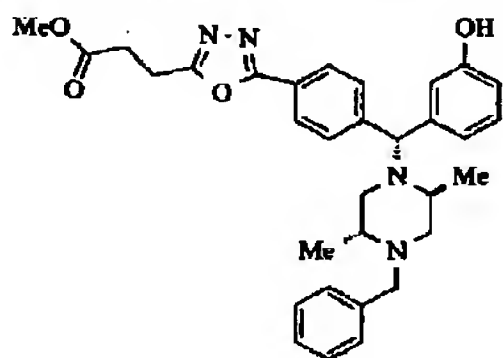
【化71】



【0235】表題の化合物を、実施例13に記載されるものに類似する方法を用い、調製48の化合物及び5-ブプロモ吉草酸エチルを用いて調製した。その粗製生成物を、(酢酸エチル/ペンタン、1/2、v/v)で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー、次いで(ペンタン/イソプロパノール/0.88水酸化アンモニウム、90/10/0.75、v/v)で溶離する第2のカラムにより精製し、表題の化合物を油として得た。

R_f 0.1 (酢酸エチル/ペンタン、1/2、v/v)

δ_H (400MHz、 $CDCl_3$) : 7.76 (1H、s)、7.60 (1H、s)、7.45-7.10 (10H、m)、6.80-6.64 (3H、m)、6.22 (1H、s)、5.02 (1H、brs)、4.16 (4H、m)、3.91 (1H、d)、3.22 (1H、d)、2.80-2.50 (4H、m)、2.30 (4H、m)、2.10-1.90



【0239】塩酸1, 4-ジメトキシ-4-オキソ-1-ブタンイミニウム (J. Med. Chem., 1991, 34, 2468-73) (89mg) を MeOH (10ml) 中の調製51 (21

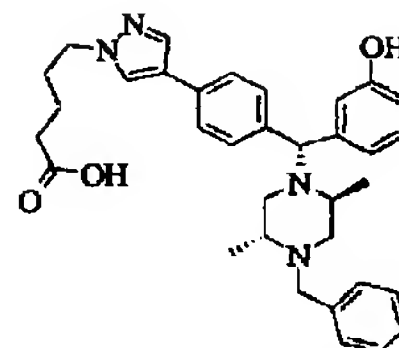
(4H、m)、1.62 (2H、m)、1.22 (3H、t)、1.05 (6H、m)。

実施例63

5-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1H-ピラゾル-1-イル)ペンタン酸

【0236】

【化72】



【0237】表題の化合物を、実施例22の方法により、実施例62の化合物を用いて調製した。

R_f 0.2 (CH_2Cl_2 /MeOH/0.88NH₃、80/20/4、v/v)

m/z 553 (MH⁺)

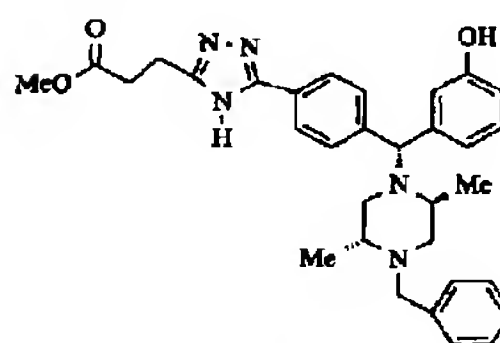
δ_H (300MHz、DMSO) : 8.05 (1H、s)、7.80 (1H、s)、7.45 (2H、d)、7.40-7.15 (7H、m)、7.05 (1H、t)、6.80-6.60 (3H、m)、4.80 (1H、s)、4.05 (1H、t)、3.75 (1H、d)、3.20 (1H、d)、2.70-2.55 (4H、m)、2.00 (4H、t)、1.80 (2H、m)、1.40 (2H、m)、1.00 (6H、2xd)。

実施例64及び65

3-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)プロパン酸メチル及び3-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル)プロパン酸メチル

【0238】

【化73】



3mg) の化合物の溶液に添加し、その反応混合物を48時間還流した後、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とに分配した。有機相を分離して飽和食塩水で洗浄

し、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を、 EtOAc /ペンタン (1/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、実施例64を白色の泡状物質 (88mg) として得た。

R_f 0.45 (エーテル)

m/z : 541 (MH^+)

δ (CDCl_3) : 7.88 (2H, d)、7.55 (2H, d)、7.30–7.10 (6H, m)、6.70–6.60 (3H, m)、5.07 (2H, m)、3.88 (1H, d)、3.70 (3H, s)、3.25–3.10 (3H, m)、2.89 (2H, m)、2.75–2.50 (4H, m)、2.03–1.94 (2H, m)、1.06 (6H, m)。

実測値 M^+ 541.282 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ は M 541.2815 を要求する。続いて、実施例65を白色の泡状物質 (48mg) として得た。

R_f 0.19 (エーテル)

m/z : 540 (MH^+)

δ (CDCl_3) : 7.83 (2H, d)、7.43 (2H, d)、7.30–7.05 (6H, m)、6.75–6.60 (3H, m)、5.02 (1H, br s)、3.86 (1H, d)、3.68 (3H, s)、3.17 (1H, d)、3.10 (2H, m)、2.79 (2H, m)、2.70–2.50 (4H, m)、2.05–1.95 (2H, m)、1.02 (6H, m)。

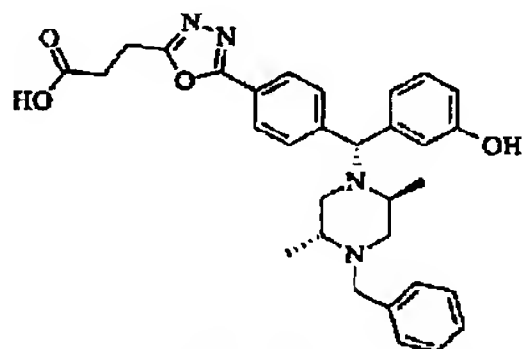
実測値 M^+ 540.2965 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ は M 540.2975 を要求する。

実施例66

3-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)プロパン酸

【0240】

【化74】



【0241】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法を用いて、対応するエステル、実施例64を用いて調製した。

R_f 0.47 (CH_2Cl_2 /MeOH/AcOH、80/20/1, v/v)

m/z : 527 (MH^+)

δ_H (300MHz、DMSO) : 7.85 (2H, d)、7.54 (2H, d)、7.25–7.05 (6H, m)、6.70–6.55 (3H, m)、4.95 (1H, s)、3.71 (1H, d)、3.21

(1H, d)、3.01 (2H, t)、2.65–2.40 (6H, m)、2.00–1.85 (2H, m)、0.99 (6H, m)。

分析：実測値C、64.70；H、6.08；N、9.58。 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2.75\text{H}_2\text{O}$ はC、64.62；H、6.91；N、9.72%を要求する。

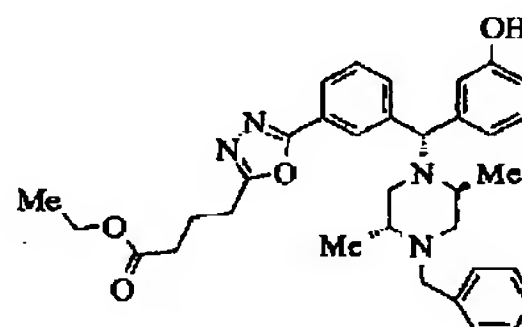
$[\alpha]_D -3.0^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例67

4-(5-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)ブタン酸エチル

【0242】

【化75】



【0243】ヨウ素 (827mg) 及びトリフェニルホスフィン (855mg) を CH_2Cl_2 (10ml) 中で混合し、室温で15分間攪拌した。調製55の化合物 (475mg)、次いでトリエチルアミン (675mg) をこの混合物に添加した。この反応混合物を18時間攪拌した後、減圧下で蒸発させてシリカゲルに予備吸着させ、 EtOAc /ヘキサン (10/90–100% EtOAc 、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を固体 (1.16g) として得た。

【0244】表題の化合物はこの反応物から微量成分として単離された—この反応物の主要成分は対応するフェノールエステルであった。

R_f 0.59 (EtOAc /ペンタン、1/1, v/v)。

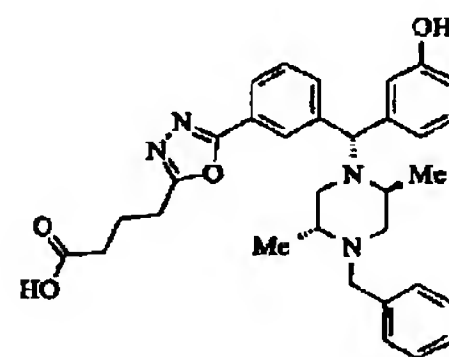
m/z : 711 (MH^+)。

実施例68

4-(5-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)ブタン酸

【0245】

【化76】



【0246】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法を用い、表題の化合物を主要成分として含む実施例67の粗製生成物を用いて調製した。その粗製生成物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を白色固体として得た。
 R_f 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v)。
 m/z : 541 (MH^+)

δ_H (300MHz, DMSO) : 12.11 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.30-7.05 (6H, m), 6.75-6.60 (3H, m), 4.98 (1H, s), 3.72 (1H, d), 2.94 (2H, t), 2.80-2.50 (4H, m), 2.37 (2H, t), 2.10-1.90 (4H, m), 1.10 (6H, m)。

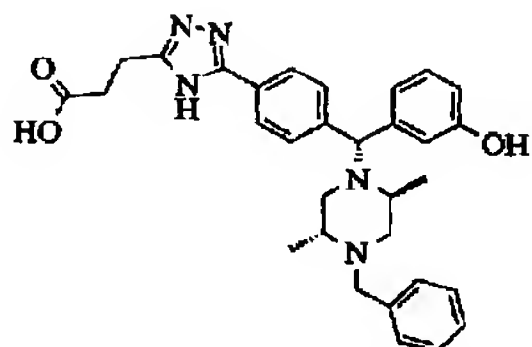
$[\alpha]_D -2.60^\circ$, $c=0.1/\text{メタノール}$ 。

実施例69

3-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル)プロパン酸

【0247】

【化77】



【0248】1M NaOH (1ml) をジオキサン (1ml) 中の実施例65の化合物 (29mg) の溶液に添加した。生じた溶液を室温で18時間攪拌した後、イオン交換カラム (AG-50スルホン酸樹脂) に直接添加した。このカラムを通して生成物を H_2O (100ml)、次に1% 0.88NH_3 (200ml)、続いて2% 0.88NH_3 (300ml) で溶出した。その後、その水溶液を凍結乾燥して表題の化合物を白色固体 (8mg) として得た。

R_f 0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, 80/20/1, v/v)。

m/z : 526 (MH^+)

δ_H (300MHz, DMSO) : 9.25 (1H, s), 7.83 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.25-7.00 (6H, m), 6.70-6.55 (3H, m), 4.87 (1H, s), 3.70 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.87 (2H, m), 2.70-2.40 (6H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 0.99 (6H, m)。

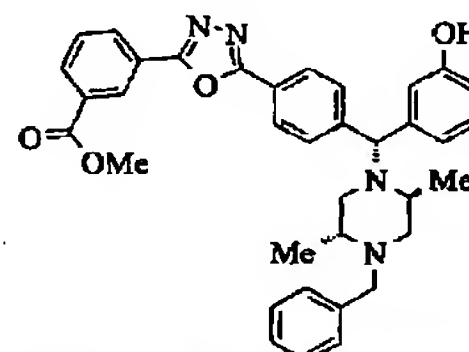
実施例70

3-(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-

-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)安息香酸メチル

【0249】

【化78】



【0250】表題の化合物を、実施例67に記載されるものに類似する方法を用いて、調製56の化合物を用いて調製した。

R_f 0.73 (エーテル)。

m/z 589 (MH^+)。

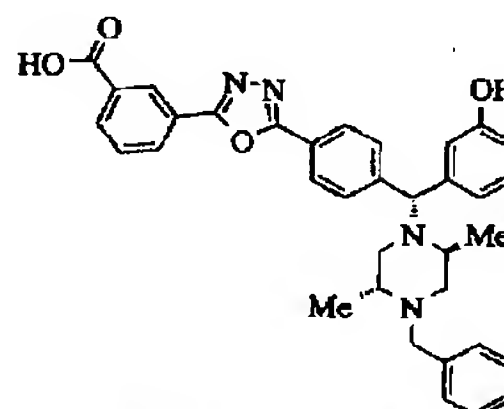
δ (CDCl_3) : 8.76 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.07 (2H, d), 7.70-7.60 (3H, m), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.70 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 5.03 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 3.92 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.80-2.60 (4H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.11 (6H, m)。

実施例71

3-[(5-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)メチル]安息香酸

【0251】

【化79】



【0252】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法を用い、対応するエステル、実施例70を用いて調製及び精製し、クリーム色の固体を得た。

R_f 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, 90/10/1, v/v)。

m/z : 575 (MH^+)。

δ_H (300MHz, DMSO) : 9.35 (1H, bs), 8.58 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.

06 (2H, d)、7.69 (1H, t)、7.63 (2H, d)、7.30-7.10 (6H, m)、6.75-6.60 (3H, m)、5.01 (1H, s)、3.74 (1H, d)、3.28 (2H, m)、2.70-2.55 (4H, m)、2.10-1.90 (2H, m)、1.05 (6H, m)。

分析：実測値 C、66.01；H、6.13；N、9.01； $C_{35}H_{34}N_4O_4 \cdot 3.4H_2O$ は C、66.11；H、6.47；N、8.81% を要求する。

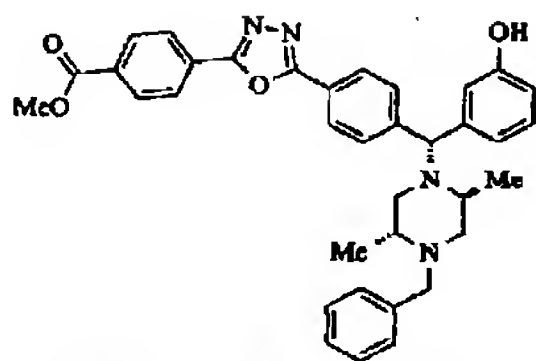
$[\alpha]_D -4.60^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例 7 2

4-〔5-〔4-〔(R)-1-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル〕-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕フェニル〕-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル〕安息香酸メチル

【0253】

【化80】



【0254】表題の化合物を、実施例 6 7 に記載されるものに類似する方法により、調製 5 7 の化合物を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.75 (エーテル)。

m/z : 589 (MH^+)

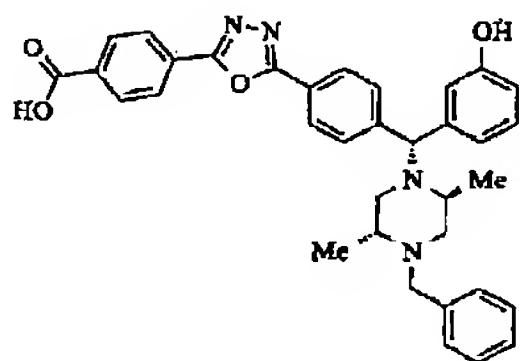
δ (CDCl₃) : 8.21 (4H, m)、8.06 (2H, d)、7.64 (2H, d)、7.35-7.15 (6H, m)、6.85-6.70 (3H, m)、5.14 (1H, br s)、5.03 (1H, br s)、3.97 (3H, s)、3.92 (1H, d)、3.22 (1H, d)、2.80-2.55 (4H, m)、2.10-2.00 (2H, m)、1.11 (6H, m)。

実施例 7 3

4-〔5-〔4-〔(R)-1-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル〕-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕フェニル〕-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル〕安息香酸

【0255】

【化81】



【0256】表題の化合物を、実施例 2 2 に記載されるものに類似する方法により、実施例 7 2 の化合物を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH、90/10/1、v/v)。

m/z : 575 (MH^+)。

δ_H (300MHz、DMSO) : 9.34 (1H, s)、8.30-8.00 (6H, m)、7.63 (2H, m)、7.40-7.10 (6H, m)、6.80-6.60 (3H, m)、5.02 (1H, br s)、3.77 (1H, br s)、3.28 (2H, m)、2.80-2.30 (4H, m)、2.20-1.95 (2H, m)、1.05 (6H, m)。

分析：実測値 C、68.74；H、6.11；N、8.89； $C_{35}H_{34}N_4O_4 \cdot 2H_2O$ は C、68.84；H、6.27；N、9.17% を要求する。

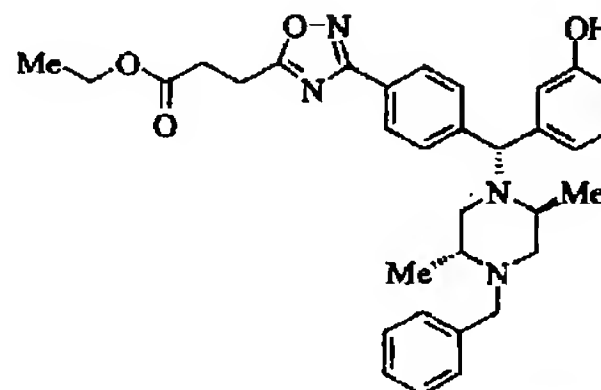
$[\alpha]_D -7.80^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例 7 4

3-(3-〔4-〔(R)-1-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル〕-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)プロパン酸エチル

【0257】

【化82】



【0258】ジオキサン (15ml) 中の調製 2 1 の生成物 (400mg) の溶液に水酸化ナトリウム (180mg)、次いでジオキサン (10ml) 中の硫酸テトラブチルアンモニウム (25mg) 及び塩化エチルスクシニル (222mg) を添加した。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで還流温度に 18 時間加熱した後、濾過して減圧下で蒸発させた。この粗製生成物を、ペンタン/エーテル (60/40、v/v) で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油 (74mg) として得た。

m/z : 556 (MH^+)。

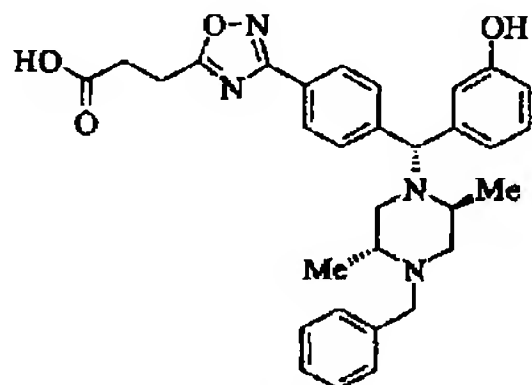
δ_H (300MHz、CDCl₃) : 7.95 (2H, d)、7.55 (2H, d)、7.35-7.15 (6H, m)、6.82-6.65 (3H, m)、5.10 (1H, s)、4.18 (2H, q)、3.90 (1H, d)、3.25 (3H, m)、2.92 (2H, t)、2.75-2.50 (4H, m)、2.02 (2H, m)、1.25 (3H, t)、1.10 (6H, dd)。

実施例 7 5

3-(3-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)プロパン酸

【0259】

【化83】



【0260】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法により、対応するエステル、実施例74を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.16 (メチルイソブチルケトン/酢酸/水; 2/1/1)。

m/z : 527 (MH^+)。

δ_H (400MHz, DMSO) : 7.85 (2H, d)、7.50 (2H, d)、7.22-7.08 (6H, m)、6.70-6.60 (3H, 2x d)、4.95 (1H, s)、3.70 (1H, d)、3.20 (1H, d)、2.95 (2H, t)、2.60 (4H, m)、2.25 (2H, m)、2.00-1.90 (2H, m)、1.00 (6H, m)。

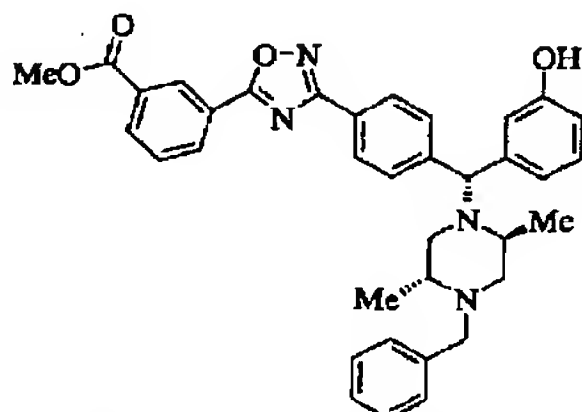
$[\alpha]_D$ -1.60°、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例76

3-(3-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)安息香酸メチル

【0261】

【化84】



【0262】塩化モノメチルイソフタロイル (446mg) をピリジン (20mL) 中の調製21の生成物 (500mg) の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に還流温度に18時間加熱した後、その反応混合物を減圧下で蒸発させてその残滓をトルエン及

び CH_2Cl_2 と共に共沸した。

【0263】この粗製生成物を、 CH_2Cl_2 /エーテル (95/5, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (228mg) を得た。

R_f 0.3 (CH_2Cl_2 /エーテル、95/5, v/v)。

m/z : 589 (MH^+)。

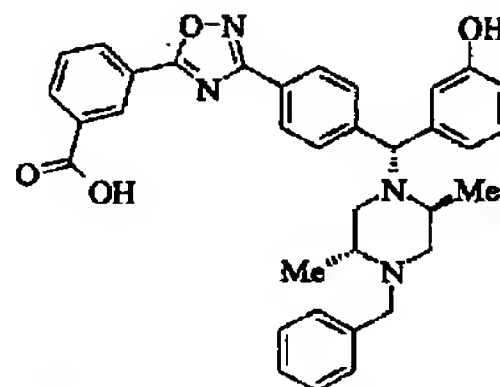
分析：実測値 C、72.31; H、6.21; N、9.23; $C_{36}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ は C、72.34; H、6.24; N、9.37% を要求する。

δ ($CDCl_3$) : 8.90 (1H, s)、8.4 (1H, d)、8.30 (1H, d)、8.10 (2H, d)、7.60 (3H, m)、7.35-7.15 (6H, m)、6.85-6.70 (3H, m)、5.14 (1H, s)、4.00 (3H, s)、3.92 (1H, d)、3.22 (1H, d)、2.80-2.55 (4H, m)、2.05 (2H, m)、1.12 (6H, m)。

実施例77

3-(3-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)安息香酸

【0264】
【化85】



【0265】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法により、対応するエステル、実施例76を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.21 (CH_2Cl_2 /MeOH、9/1, v/v)。
 m/z : 575 (MH^+)。

δ_H (300MHz, DMSO) : 8.65 (1H, s)、8.35 (1H, d)、8.25 (1H, d)、8.05 (2H, d)、7.75 (1H, t)、7.60 (2H, d)、7.30-7.10 (6H, m)、6.70 (3H, m)、5.00 (1H, s)、3.75 (1H, d)、2.60 (4H, m)、2.00 (2H, m)、1.05 (6H, m)。

分析：実測値 C、69.07; H、5.77; N、9.00; $C_{35}H_{34}N_4O_4 \cdot 1.75H_2O$ は C、69.35; H、6.24; N、9.24% を要求する。

$[\alpha]_D$ -8.0°、 $c=0.1$ /メタノール。

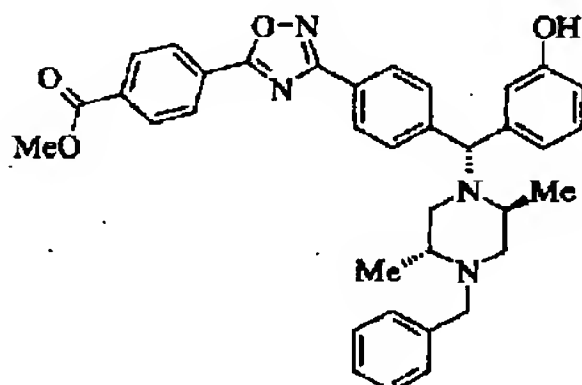
実施例78

4-(3-4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-

ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1
-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フ
ェニル-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)安息
香酸メチル

【0266】

【化8 6】



【0267】 CH_2Cl_2 (6ml) 中の調製21の化合物 (500mg) の攪拌溶液にテレフタル酸モノメチル (223mg)、N-メチルモルホリン (0.2ml)、ジメチルアミノピリジン (68mg) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (260mg) をそれぞれ添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、その残滓を $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ に分配した。有機相を分離して飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題の化合物 (629mg) を得、それをさらに精製することなく直ちに用いた。上記中間体 (629mg) をピリジン (10ml) に溶解し、還流温度に18時間加熱した後、溶媒を減圧下で蒸発させてトルエン及び CH_2Cl_2 と共に共沸させた。この粗製生成物を CH_2Cl_2 /エーテル (95/5、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油 (221mg) として得た。

 $m/z : 589 \text{ (MH}^+ \text{)}.$

δ_{H} (300MHz、 CDCl_3) : 8.31 (2H、d)、8.22 (2H、d)、8.10 (2H、d)、7.60 (2H、d)、7.35–7.15 (6H、m)、6.85–6.75 (2H、m)、6.70 (1H、m)、5.15 (1H、s)、4.00 (3H、s)、3.90 (1H、d)、3.20 (1H、d)、2.80–2.55 (4H、m)、2.05 (2H、m)、1.15 (6H、m)。

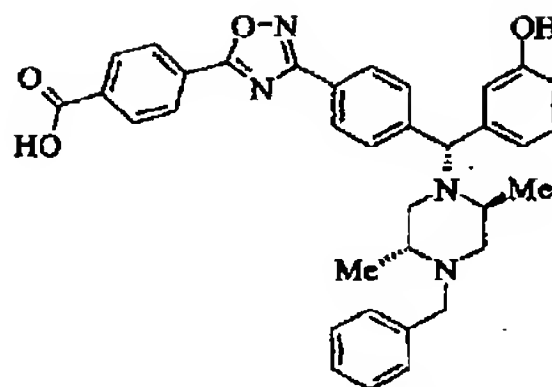
实施例 79

4- (3- {4- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-
ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-
1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル]
フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)

安息香酸

【0268】

【化87】



【0269】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法により、対応するエステル、実施例78を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

 $m/z : 575 (MH^+)$ 。

δ_{H} (300MHz、DMSO) : 8.27 (2H、d)、8.18 (2H、d)、8.00 (2H、d)、7.60 (2H、d)、7.20 (5H、m)、7.10 (1H、m)、6.80—6.60 (3H、m)、5.00 (1H、s)、3.80 (1H、d)、3.20 (1H、d)、2.60 (4H、m)、2.00 (2H、m)、1.00 (6H、dd)。

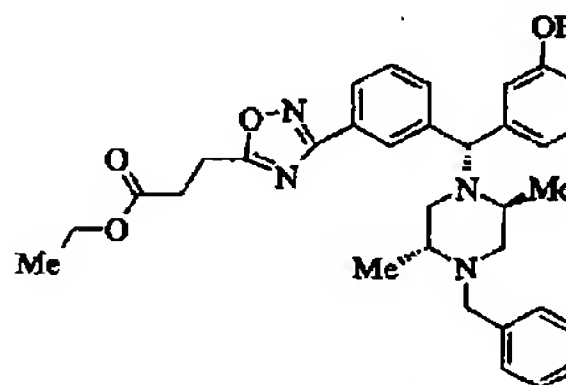
分析：実測値 C、69.42；H、6.02；N、8.55； $C_{35}H_{34}N_4O_4 \cdot 1.7H_2O$ はC、69.45；H、6.23；N、9.26%を要求する。

实施例80

3-(3-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)プロパン酸エチル

【0270】

【化88】



【0271】表題の化合物を、実施例74に記載されるものに類似する方法により、調製59の化合物及び塩化エチルスキシニルから調製した。

$$R_f \quad 0.7 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH, 9/1, v/v)}。$$
 $m/z : 556 (\text{MH}^+)$ 。

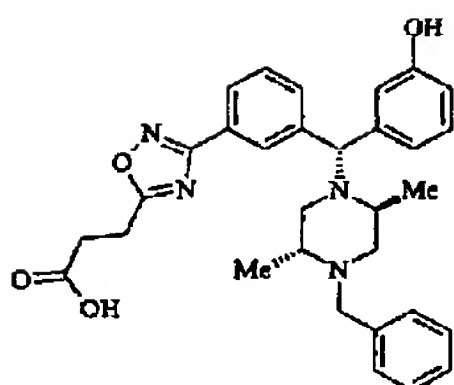
实施例81

3-(3-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)プロ

ロパン酸

【0272】

【化89】



【0273】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法により、実施例80の化合物を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v)。

m/z : 528 (MH^+)

δ_H (300MHz, DMSO): 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.20 (5H, m), 7.10 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.60 (1H, d), 4.96 (1H, s), 3.72 (1H, d), 3.50-3.10 (4H, m), 2.65 (4H, m), 2.30 (1H, d), 2.00 (2H, m), 1.02 (6H, m)。

分析: 実測値 C, 66.52; H, 6.62; N, 9.99; $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ は C, 66.60; H, 6.78; N, 10.02% を要求する。

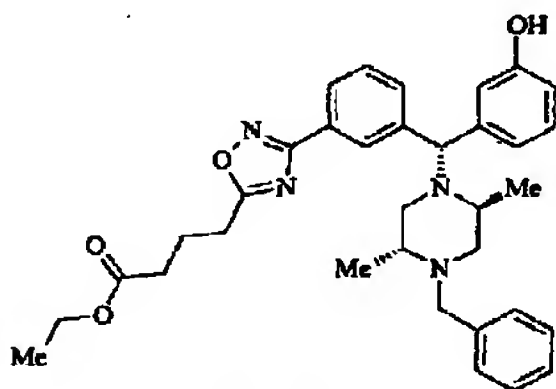
実施例82

4-(3-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)

ブタン酸エチル

【0274】

【化90】



【0275】表題の化合物を、実施例74に記載されるものに類似する方法により、調製59の化合物及び塩化エチルグルタリルを用いて調製した。

R_f 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5, v/v)。

m/z : 568 (MH^+)。

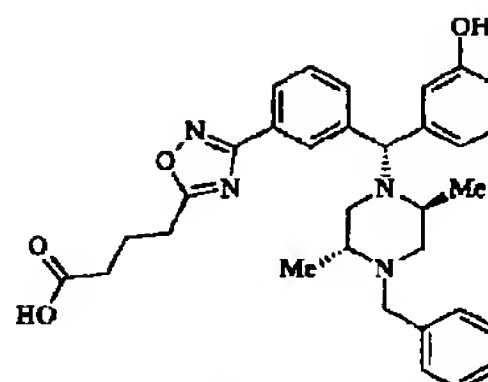
実施例83

4-(3-{3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル)

ブタン酸

【0276】

【化91】



【0277】表題の化合物を、実施例22に記載されるものに類似する方法により、対応するエステル、実施例82を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v)。

m/z : 541 (MH^+)。

δ_H (400MHz, DMSO): 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.20 (5H, m), 7.10 (1H, t), 6.70 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.72 (1H, d), 3.10 (1H, d), 3.00 (2H, t), 2.65 (4H, m), 2.35 (2H, t), 1.98 (4H, m), 1.02 (6H, m)。

分析: 実測値 C, 68.88; H, 6.83; N, 9.98; $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ は C,

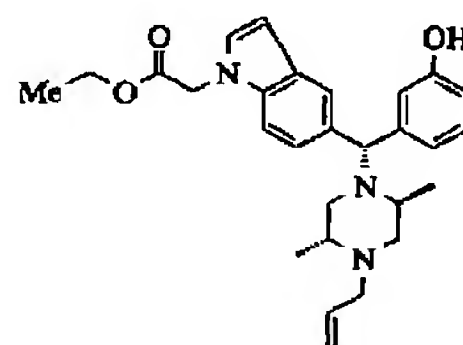
68.80; H, 6.86; N, 10.03% を要求する。

実施例84

2-{5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドル-1-イル} 酢酸エチル

【0278】

【化92】



【0279】フッ化テトラエチルアンモニウム (250mg) をアセトニトリル (10ml) 中の調製62の化合物 (650mg) の溶液に添加した。この反応混合物を5分間攪拌した後、水に注ぎ入れてEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ (97/3/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (330mg) を得た。

R_f 0.5 (溶媒)

m/z : 462 (MH^+)

δ ($CDCl_3$) : 7.68 (1H, s)、7.34 (1H, d)、7.16 (2H, m)、7.08 (1H, d)、6.80 (1H, d)、6.70 (1H, s)、6.65 (1H, d)、6.50 (1H, s)、5.92 (1H, m)、5.60 (1H, br s)、5.36–5.16 (3H, m)、4.82 (2H, s)、4.2 (2H, t)、3.40 (1H, dd)、2.98–2.80 (2H, m)、2.70 (2H, m)、2.54 (1H, m)、2.20 (1H, m)、2.00 (1H, m)、1.30 (3H, t)、1.20 (3H, d)、1.00 (3H, d)。

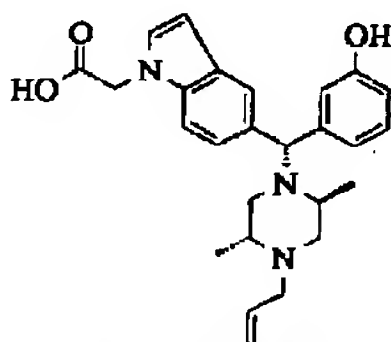
実測値 : C、72.48; H、7.71; N、8.85。 $C_{28}H_{35}N_3O_3 \cdot 0.1H_2O$ は C、72.57; H、7.66; N、9.07% を要求する。

実施例 85

2- {5- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] -1H-インドル-1-イル} 酢酸

【0280】

【化93】



【0281】表題の化合物を、実施例 22 に記載されるものに類似する方法により、対応するエステル、実施例 84 を用いて調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.3 ($CH_2Cl_2/MeOH/0.88NH_3$, 80/20/3, v/v)。

m/z : 434 (MH^+)

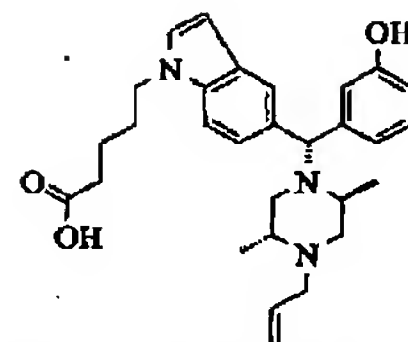
δ_H (300MHz, DMSO) : 7.50 (1H, s)、7.25–7.00 (4H, m)、6.75 (2H, d)、6.60 (1H, d)、6.30 (1H, s)、5.85–5.70 (1H, m)、5.20–5.05 (2H, 2x d)、4.90 (3H, d)、3.10–3.20 (2H, m)、2.95 (1H, m)、2.70 (2H, m)、2.50 (1H, m)、2.30 (1H, s)、2.20 (1H, m)、1.95 (1H, m)、1.05 (3H, d)、0.95 (3H, d)。

実施例 86

5- {5- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] -1H-インドル-1-イル} ペンタン酸

【0282】

【化94】



【0283】表題の化合物を、対応するエチルエステルから、実施例に 22 に記載されるものに類似する方法により調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.35 ($CH_2Cl_2/MeOH/0.88NH_3$, 80/20/3, v/v)。

m/z : 476 (MH^+)。

δ_H (400MHz, DMSO) : 7.50 (1H, s)、7.35 (1H, d)、7.30 (1H, d)、7.20 (1H, d)、7.10 (1H, t)、6.80 (2H, m)、6.60 (1H, m)、6.32 (1H, s)、5.85–5.70 (1H, m)、5.20–5.05 (2H, 2x d)、4.90 (1H, s)、4.10 (2H, t)、3.10 (2H, m)、2.90 (1H, m)、2.75–2.60 (2H, m)、2.55 (1H, m)、2.20–2.00 (4H, m)、1.75 (2H, m)、1.45 (2H, m)、1.10 (3H, d)、0.95 (3H, d)。

分析 : 実測値 C、70.56; H、7.65; N、8.73; $C_{29}H_{37}N_3O_3 \cdot 1H_2O$ は C、70.55; H、7.96; N、8.51% を要求する。

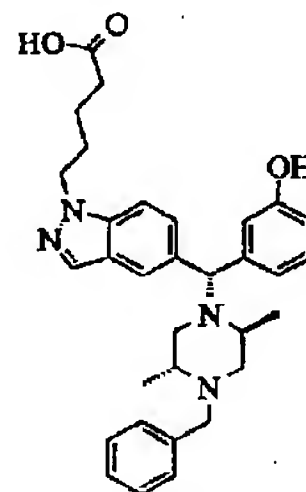
上記化合物の前駆体は、調製 88 のアルデヒド及び 5-ブromo吉草酸エチルから、実施例 46 の調製において用いたものに類似する方法に従って調製した。

実施例 87

5- {5- [(R) -1- [(2S, 5R) -4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -1- (3-ヒドロキシフェニル) メチル] -1H-インダゾル-1-イル} ペンタン酸

【0284】

【化95】



【0285】フッ化テトラエチルアンモニウム (313mg) をアセトニトリル (25ml) 中の調製 65 の化合物 (935mg) の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌して減圧下で蒸発させ、その残滓を EtOAc/炭酸水素ナトリウムに分配した。有機層を分

離し、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させ、その残滓をジオキサン/メタノール(1/1、40ml)に溶解して2N NaOH(3.5ml)を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、5N NaOH(3ml)を添加し、その混合物をさらに1時間攪拌した後、その溶液を5N HClでpH2.0に酸性化し、直ちに0.88NH₃でpH9.0に再塩基性化した。この溶液をシリカゲルに予備吸収させ、減圧下で蒸発させた。この粗製生成物を CH_2Cl_2 /メタノール/0.88NH₃(80/20/3、v/v)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。その生成物を、 H_2O /アセトニトリルの溶出勾配(90/10-10/90)で溶出するポリスチレン逆相樹脂でさらに精製した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させ、残留する水溶液を凍結乾燥して表題の化合物を白色固体(535mg)として得た。

R_f 0.17(CH_2Cl_2 /メタノール/0.88NH₃、80/20/3)。

m/z : 527 (MH^+)

δ_H (300MHz、DMSO): 7.97 (1H、s)、7.68 (1H、s)、7.55 (1H、d)、7.42 (1H、d)、7.23 (5H、m)、7.10 (1H、t)、6.75 (2H、m)、6.60 (1H、d)、4.95 (1H、s)、4.33 (2H、t)、3.73 (1H、d)、3.28 (1H、d)、2.65 (4H、m)、2.17 (2H、m)、1.99 (2H、m)、1.79 (2H、m)、1.42 (2H、m)、1.01 (6H、m)。

分析: 実測値 C、70.72; H、7.44; N、10.67; $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ はC、70.56; H、7.40; N、10.29%を要求する。

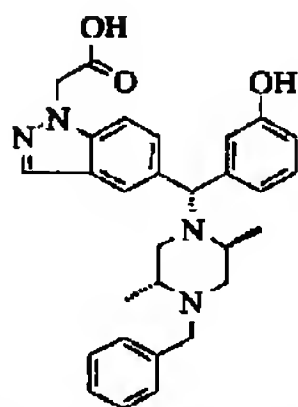
$[\alpha]_D -17.2^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例88

2-{5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インダゾル-1-イル}酢酸

【0286】

【化96】



【0287】表題の化合物を、実施例87に記載されるものに類似する方法により、対応するエステルから調製及び精製し、白色固体を得た。

R_f 0.31(CH_2Cl_2 /メタノール/0.88NH₃、80/20/3、v/v)。

m/z : 485 (MH^+)

δ_H (400MHz、MeOD): 7.92 (1H、s)、7.70 (1H、s)、7.43 (7H、m)、7.18 (1H、t)、6.77 (3H、m)、5.26 (1H、bs)、4.96 (2H、s)、4.43 (1H、m)、3.93 (1H、d)、3.25 (1H、m)、3.05 (1H、m)、2.80 (3H、m)、2.29 (1H、m)、1.34 (3H、d)、1.18 (3H、d)。

分析: 実測値 C、68.12; H、6.86; N、10.94; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ はC、68.08; H、6.90; N、10.95%を要求する。

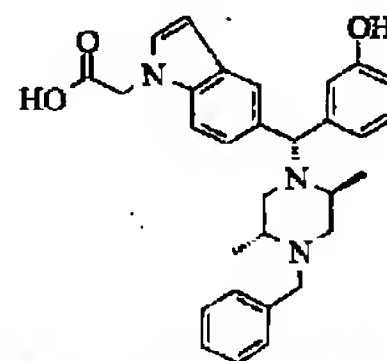
$[\alpha]_D -20.2^\circ$ 、 $c=0.8$ /メタノール。

実施例89

2-{5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドル-1-イル}酢酸

【0288】

【化97】



【0289】表題の化合物を、実施例87の方法により、調製66の化合物から調製及び精製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.23(CH_2Cl_2 /メタノール/0.88NH₃、80/20/3、v/v)。

m/z : 484 (MH^+)。

δ_H (400MHz、DMSO): 9.20 (1H、bs)、7.50 (1H、s)、7.21 (8H、m)、7.07 (1H、m)、6.75 (2H、m)、6.57 (1H、m)、6.34 (1H、s)、4.87 (3H、s)、3.70 (1H、d)、3.30 (1H、d)、2.64 (4H、m)、2.02 (2H、m)、1.02 (6H、m)。

分析: 実測値 C、71.83; H、7.08; N、8.57; $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ はC、71.83; H、7.03; N、8.38%を要求する。

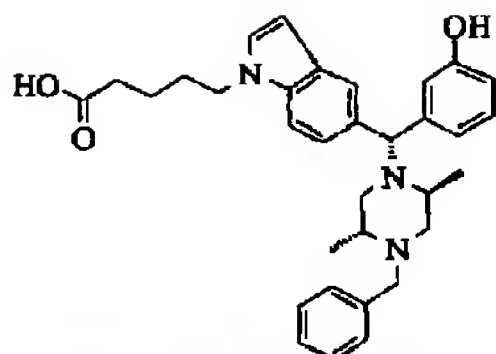
$[\alpha]_D -18.2^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

実施例90

2-{5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドル-1-イル}ペンタン酸

【0290】

【化98】

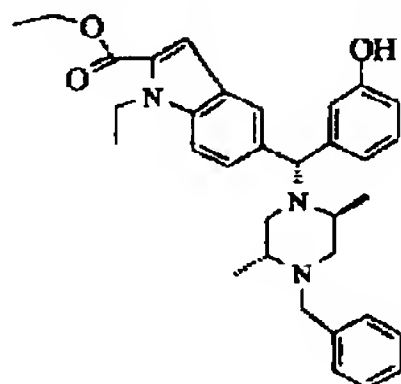


【0291】表題の化合物を、実施例87に記載されるものに類似する方法により、対応するエステルから調製及び精製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v)。

m/z : 526 (MH^+)。

δ_H (300MHz, DMSO): 7.51 (1H, s), 7.32 (6H, m), 7.20 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.78 (2H, m), 6.58 (1H, d), 6.33 (1H, d), 4.87 (1H, bs), 4.12 (2H, t), 3.69 (1H, d), 3.31 (1H, d), 2.68 (4H, m), 2.19 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.43



【0293】表題の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製68の化合物、(–)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-トリメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物を、ヘキサン/イソプロパノール/0.88N H_3 (95/5/0.25, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、分離した純粋なジアステレオ異性体を得た。

実施例91

R_f 0.29 (ヘキサン/イソプロパノール/0.88N H_3 , 90/10/0.75)。

m/z : 526 (MH^+)。

δ_H (300MHz, CDCl_3): 7.70 (1H, s), 7.48–7.15 (8H, m), 6.90 (2H, m), 6.72 (2H, m), 5.15 (1H, s), 4.80 (1H, bs), 4.60 (2H, q), 4.38 (2H, q), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.70 (4H, m), 2.08 (2H, m), 1.40 (6H, m), 1.10 (6H, m)。

実施例92

R_f 0.29 (ヘキサン/イソプロパノール/0.88N H_3 , 90/10/0.75)。

m/z : 526 (MH^+)。

(2H, m), 1.02 (6H, m)。

分析: 実測値 C, 73.36; H, 7.60; N, 7.79; $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ は C, 73.51; H, 7.57; N, 7.79% を要求する。

$[\alpha]_D -20.70^\circ$, $c=0.11/\text{メタノール}$ 。

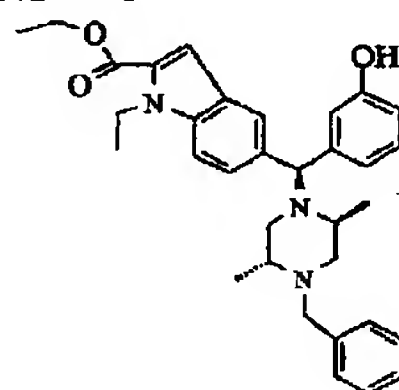
上記化合物の前駆体は、調製88のアルデヒド及びブロモ吉草酸5-エチルから、実施例52の調製において用いたものに類似する方法に従って調製した。

実施例91及び92

5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1-エチル-1H-インドール-1-イル-カルボン酸エチル及び5-[(S)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1-エチル-1H-インドール-1-イル-カルボン酸エチル

【0292】

【化99】



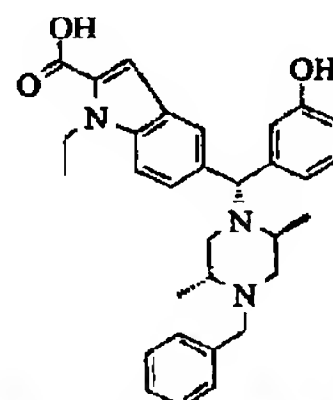
δ_H (300MHz, CDCl_3): 7.70 (1H, s), 7.48–7.15 (8H, m), 6.90 (2H, m), 6.72 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.60 (1H, bs), 4.40 (2H, q), 4.38 (2H, q), 3.98 (1H, d), 3.29 (1H, d), 2.70 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.40 (6H, m), 1.15 (3H, d), 1.05 (3H, d)。

実施例93

5-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【0294】

【化100】



【0295】表題の化合物を、実施例22の方法により、対応するエステル、実施例91から調製し、表題の

化合物を固体として得た。

R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v)

Mp t: 172–176°C.

δ_H (400MHz, DMSO): 12.24 (1H, bs), 9.23 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35–7.05 (7H, m), 6.77 (2H, m), 6.58 (1H, d), 4.91 (1H, s), 4.55 (2H, q), 3.72 (1H, d), 3.35 (1H, d), 2.69 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.22 (3H, t), 1.02 (6H, m).

分析: 実測値 C, 71.86; H, 7.18; N, 7.95; $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ は C, 71.58; H, 7.27; N, 8.08% を要求する。

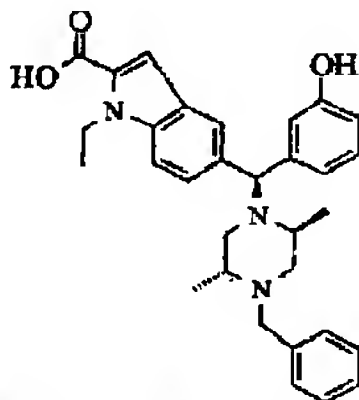
$[\alpha]_D -25.7^\circ$, $c=0.11/\text{DMSO}$.

実施例 94

5-[(S)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【0296】

【化101】



【0297】表題の化合物を、実施例22の方法により、対応するエステル、実施例92から調製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v)

Mp t: 170–175°C.

δ_H (400MHz, DMSO): 9.27 (1H, bs), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.28 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.76 (2H, m), 6.59 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.55 (2H, q), 3.70 (1H, d), 3.30 (1H, d), 2.67 (4H, m), 2.03 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.03 (6H, m).

分析: 実測値 C, 71.65; H, 7.23; N, 8.05; $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ は C, 71.58; H, 7.27; N, 8.08% を要求する。

$[\alpha]_D -16.0^\circ$, $c=0.1/\text{DMSO}$.

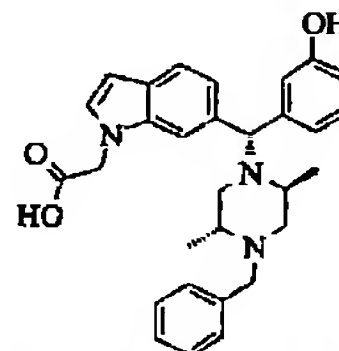
実施例 95

2-{6-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドール-1-イル}ペンタン酸

ル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

【0298】

【化102】



【0299】表題の化合物を実施例87の方法により調製71の生成物から調製及び精製し、固体を得た。

R_f 0.2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 90/10/1, v/v).

δ_H (400MHz, DMSO): 9.20 (1H, bs), 7.40 (2H, d), 7.25 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.01 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.30 (1H, s), 4.95 (2H, d), 4.78 (1H, s), 3.60 (1H, d), 3.20 (1H, m), 2.80–2.60 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.05 (3H, d), 0.95 (3H, d).

分析: 実測値 C, 73.27; H, 6.94; N, 8.55; $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.45\text{H}_2\text{O}$ は C, 73.26; H, 6.93; N, 8.55% を要求する。

溶解度: 6mg/1ml dms o.

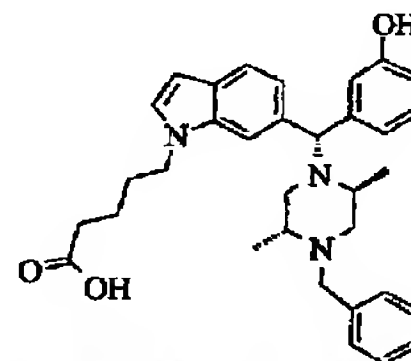
$[\alpha]_D +9.0^\circ$, $c=0.1/\text{DMSO}$

実施例 96

2-{6-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-インドール-1-イル}ペンタン酸

【0300】

【化103】



【0301】表題の化合物を実施例87の方法により対応するエチルエステルから調製及び精製し、表題の化合物を白色固体として得た。

R_f 0.65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/4, v/v)

m/z: 526 (MH^+).

δ_H (400MHz, DMSO): 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.25 (5H, s), 7.20 (1H, m), 7.00 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.

25 (1H, s)、4.90 (1H, s)、4.05 (2H, t)、3.63 (1H, d)、3.03 (1H, d)、2.75-2.60 (4H, m)、2.20 (2H, t)、2.05 (2H, m)、1.75 (2H, m)、1.40 (2H, m)、1.05 (3H, d)、0.95 (3H, d)。

分析：実測値 C、72.72；H、7.60；N、7.73； $C_{33}H_{39}N_3O_3 \cdot H_2O$ はC、72.64；H、7.48；N、8.17%を要求する。

$[\alpha]_D -8.00^\circ$ 、 $c=0.1$ /メタノール。

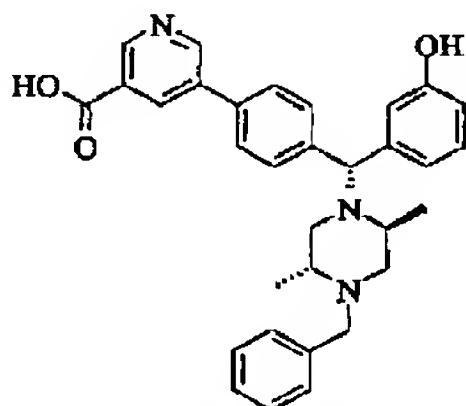
上記化合物の前駆体は、調製105のアルデヒド及びブプロモ吉草酸5-エチルから、実施例56の調製において用いたものに類似する方法に従って調製した。

実施例97

5-〔4-〔(R)-1-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル〕-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕フェニル〕ニコチン酸

【0302】

【化104】



【0303】表題の化合物を実施例60の方法により調製74の化合物から調製及び精製し、この生成物を白色固体として得た。

m/z : 508 (MH^+)。

δ_H (400MHz、DMSO) : 8.90 (1H, s)、8.80 (1H, s)、8.30 (1H, s)、7.65 (2H, d)、7.50 (2H, d)、7.30-7.10 (6H, m)、6.80-6.60 (3H, m)、4.95 (1H, s)、3.75 (1H, d)、3.20 (1H, d)、2.65 (4H, m)、2.00 (2H, m)、1.05 (6H, 2x d)。

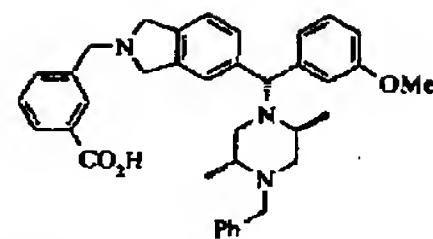
分析：実測値 C、66.20；H、6.64；N、6.87； $C_{32}H_{33}N_3O_3 \cdot 4H_2O$ はC、66.30；H、7.13；N、7.25%を要求する。

実施例98

3-〔5-〔(R)-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル〕(3-メトキシフェニル)メチル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル〕メチル〕安息香酸

【0304】

【化105】



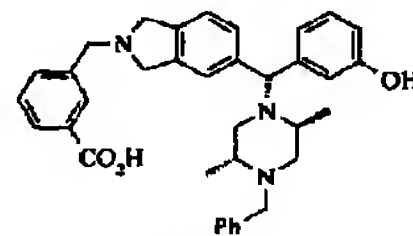
【0305】乾燥THF (20ml) 中の調製79の化合物 (250mg) の溶液に炭酸カリウム (400mg) 及び3-ブプロモメチル安息香酸メチル (156mg) を添加した。この反応混合物を還流下で2時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、メタノール (20ml) 及び水酸化ナトリウム (5ml、2N水溶液) を添加した。その混合物をさらに2時間加熱して室温に冷却し、塩酸 (2N水溶液) で酸性化した。その溶液のpHを水酸化アンモニウム溶液で調整し、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム；84：14：12) により精製し、表題の化合物、127mgを得た。
 m/z : 576 (MH^+)

実施例99

3-〔5-〔(R)-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル〕(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル〕メチル〕安息香酸

【0306】

【化106】



【0307】三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中の1N溶液800ml) を実施例98の化合物 (106mg) の攪拌溶液に添加した。生じた白色沈殿を室温で2時間攪拌した。反応をメタノール性水酸化アンモニウム (1:1、v/v) で停止させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム；84：14：2) により精製し、表題の化合物、36.5mgを得た。

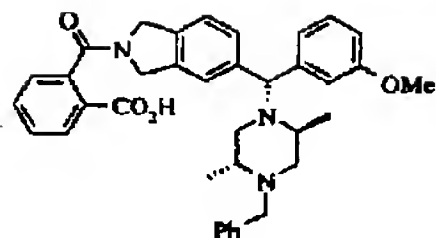
m/z : 576 (MH^+)

実施例100

2-〔5-〔(R)-〔(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル〕(3-メトキシフェニル)メチル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル〕カルボニル〕安息香酸

【0308】

【化107】



【0309】乾燥THF (10m l) 中の調製79の化合物 (250mg) の溶液に無水フタル酸 (84mg) を添加した。この反応混合物を還流下で2時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール: 水酸化アンモニウム; 84: 14: 2) により精製し、表題の化合物、200mg を得た。

m/z : 442 ($M - [C_8H_5O_3]^+$)

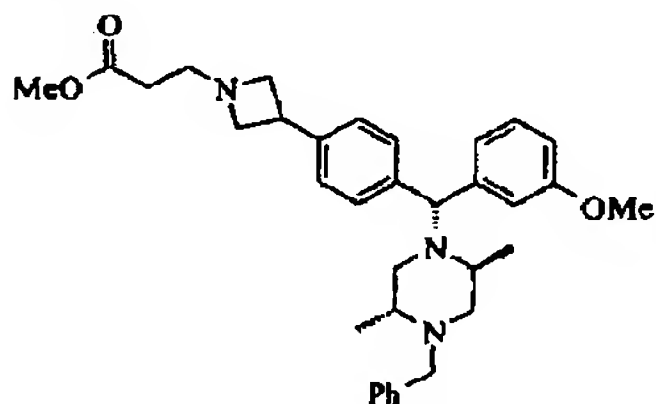
δ_H (400MHz, d_6 -DMSO): 8.00 (1H, t), 7.60-6.70 (15H, m), 5.05 (1H, br s), 4.80 (3H, s), 4.40 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.70 (3H, m), 3.60 (1H, m), 2.90-2.60 (4H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.18 (3H, d), 1.08 (3H, m)。

実施例101

3-(3-{4-[(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル] フェニル}-1-アゼチジニル) プロパン酸メチル

【0310】

【化108】



【0311】乾燥アセトニトリル (25m l) 中の調製82の化合物 (237mg)、炭酸カリウム (215mg) 及び2-ブロモプロピオン酸メチル (63m l) を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させて乾燥させ、その残滓を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を分離して乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ペンタン: イソプロパノール: 水酸化アンモニウム; 95: 5: 0.5) により精製し、表題の化合物、128mg を得た。

m/z : 542 (MH^+)

R_f : 0.60 (ペンタン: イソプロパノール: 水酸化アンモニウム; 90: 10: 0.75)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.40 (2H, d), 7.33-7.14 (8H, m), 6.80 (3H, m), 5.07 (1H,

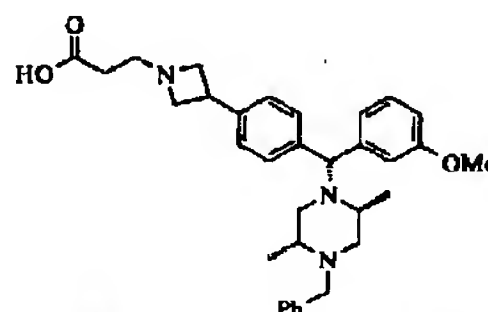
s), 3.90 (1H, d), 3.80-3.63 (9H, m), 3.22 (1H, d), 3.12 (2H, m), 2.82-2.52 (6H, m), 2.40 (2H, t), 2.01 (2H, m), 1.08 (6H, d)。

実施例102

3-(3-{4-[(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル] フェニル}-1-アゼチジニル) プロパン酸

【0312】

【化109】



【0313】実施例101の化合物 (128mg) をメタノール (6m l) 及びジオキサン (6m l) に溶解し、水酸化ナトリウムを添加した (5N溶液1m l)。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を氷酢酸で酸性化し、直ちに水酸化アンモニウムでpH9に塩基性化した。有機溶媒を真空中で除去し、残留する水溶液を逆相ポリスチレンゲルカラム上に積層した。このカラムを水/アセトニトリル (100m l 中、20%増分で100:0ないし0:100) で溶出した。その水溶液を凍結乾燥して表題の化合物、111mgを白色固体として得た。

m/z : 528 (MH^+)

m. p.: 93-96°C

R_f : 0.17 (ジクロロメタン: メタノール: 水酸化アンモニウム; 80: 20: 3)

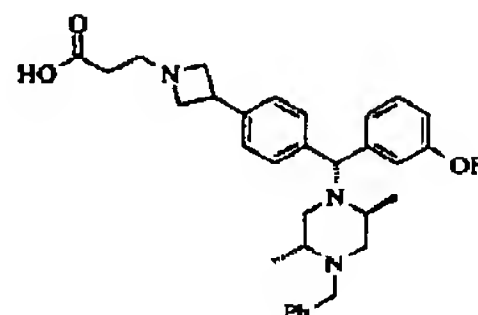
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.42 (2H, d), 7.33-7.12 (8H, m), 6.79 (3H, m), 5.04 (1H, s), 4.08 (2H, t), 3.88 (2H, d), 3.78 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.02 (1H, m), 2.96 (3H, t), 2.57 (4H, m), 2.40 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.08 (6H, d)。

実施例103

3-(3-{4-[(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-ヒドロキシフェニル) メチル] フェニル}-1-アゼチジニル) プロパン酸

【0314】

【化110】



【0315】三臭化ホウ素（ジクロロメタン中の1N溶液462m l）を実施例102の化合物（61mg）の攪拌溶液に添加した。生じた白色沈殿を室温で1時間攪拌した。反応をメタノール性水酸化アンモニウム（1:1 v/v）で停止させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム；80:20:3）により精製し、表題の化合物、42.4mgを得た。

m/z : 514 (MH^+)

R_f : 0.16 (ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム；80:20:3)

$m.p.$: 142-5°C

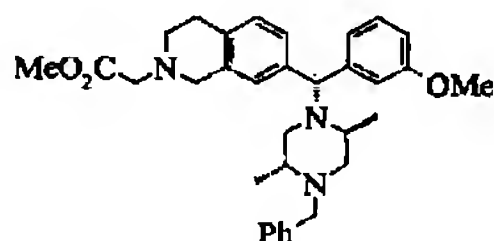
δ_H (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.35-7.15 (9H, m), 7.08 (1H, t), 6.72 (2H, m), 6.61 (1H, m), 4.80 (1H, s), 3.70 (1H, d), 3.58 (3H, m), 3.27 (1H, d), 3.07 (2H, t), 2.61 (6H, m), 2.18 (3H, t), 1.95 (2H, m), 1.00 (6H, 2x d)。

実施例104

2-[7-[(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル)メチル]-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-イソキノリニル] 酢酸メチル

【0316】

【化111】



【0317】N, N-ジメチルホルムアミド（20m l）中の調製92の化合物（1.0g）の溶液に炭酸カリウム（1.22g）及びブromo酢酸メチル（0.172m l）を添加し、この反応物を50°Cで16時間加熱した。この反応物を冷却して水（50m l）を添加し、その混合物を酢酸エチル（×3）で抽出した。合わせた有機物を乾燥（ $MgSO_4$ ）させ、濾過して溶媒を減圧下で除去した。この粗製生成物をシリカゲルを用いてジクロロメタン：メタノール（97.5:2.5）で溶出して精製し、表題の化合物（0.87g）を得た。

MS m/z 529 (MH^+)。

^1H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 1.06 (6H, m), 2.00 (2H, m), 2.50-2.73 (4H, m), 2.87 (4H, m), 3.22 (1H, d), 3.42 (2H, s), 3.74-3.80 (8H, m), 3.97 (1H, d), 4.99 (1H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.27 (4H, m)。

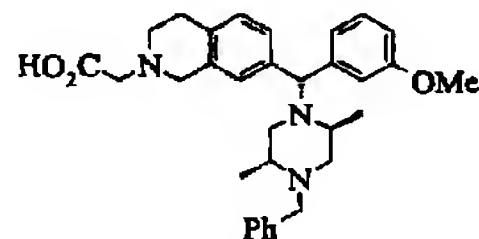
実施例105

2-[7-[(R)-[(2S, 5S)-4-ベンジル

-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル)メチル]-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-イソキノリニル] 酢酸

【0318】

【化112】



【0319】ジオキサン（20m l）及びメタノール（10m l）中の実施例104の化合物（0.85g）の溶液に水酸化ナトリウム水溶液（2N, 5m l）を添加した。16時間後、この反応物のpHを1N塩酸水溶液を用いてpH5に調節し、溶媒を減圧下で除去した。この粗製生成物を、シリカゲルを用いて、90:10:2ないし80:20:3ジクロロメタン：メタノール：アンモニア溶液の溶媒勾配で溶出して精製した。生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去した。その残滓を水と1滴の水酸化アンモニウム水溶液との混合液にとり、凍結乾燥して表題の化合物（0.65g, 65%）を得た。

MS m/z 515 (MH^+)。

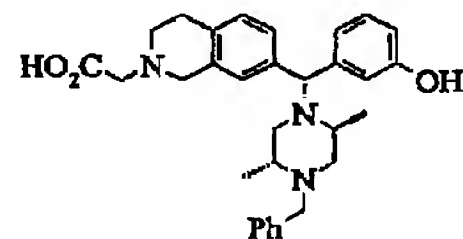
^1H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0.97 (3H, d), 1.03 (3H, d), 1.99 (2H, m), 2.53-2.83 (8H, m), 3.19 (2H, m), 3.29 (1H, d), 3.44-3.90 (6H, m), 4.79 (1H, s), 6.74-7.26 (12H, m)。

実施例106

2-[7-[(R)-[(2S, 5S)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-ヒドロキシフェニル)メチル]-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-イソキノリニル] 酢酸

【0320】

【化113】



【0321】ジクロロメタン（20m l）中の実施例105の化合物（0.34g）の溶液に、-78°Cで、三臭化ホウ素（2.6m l）を添加した。この反応物を室温に暖めた。2時間後、反応をアンモニア性メタノール溶液で停止させ、溶媒を減圧下で除去した。その粗製物質を、シリカゲルを用いて80:20:3ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウムで溶出して精製した。生成物含有画分をプールし、溶媒を減圧下で除去した。その固体を、100:0ないし0:100水：メタノールの溶媒勾配で溶出するMC I ゲルクロマトグラフィーを用いてさらに精製した。生成物含有画分を濃縮して小容量の濃水酸化ア

ンモニウムを添加し、その溶液を凍結乾燥して表題の化合物 (0.11 g) を得た。

MS m/z 500 (MH)⁺。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ = 0.97 (3H, d)、1.04 (3H, d)、1.98 (2H, m)、2.54-2.70 (4H, m)、2.70-2.85 (4H, m)、3.22-3.32 (3H, m)、3.63-3.73 (3H, m)、4.73 (1H, s)、6.59 (1H, d)、6.65-6.74 (2H, m)、6.97-7.27 (9H, m)。

調製

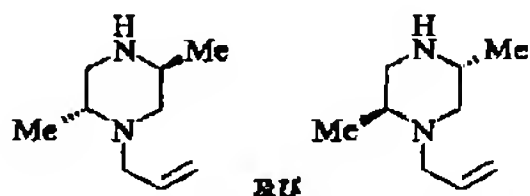
以下の調製において、調製31は本発明による有用な薬学的に活性の化合物のさらなる例である。

調製1

(-) - (2R, 5S) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン及び (+) - (2S, 5R) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン

【0322】

【化114】



【0323】トルエン (1200m l) 中で攪拌したトランス-2, 5-ジメチルピペラジン (600 g) を攪拌しながら85℃に加熱したところ、その温度で固体が完全に溶解した。この溶液を攪拌しながら室温まで徐々に冷却して固体を徐々に沈殿させた後、氷浴を用いて10℃まで冷却した。この固体を濾過して新鮮な冷トルエン (250m l) で洗浄し、真空中 (50℃) で一晩乾燥させて黄色結晶性固体 (518.5 g) を得た。

【0324】再結晶したトランス-2, 5-ジメチルピペラジン (259.5 g) をシクロヘキサン (2.59 l) 中に室温でスラリー化した。水酸化ナトリウム溶液 (5M; 500m l) を塩化テトラブチルアンモニウム (4.3 g) と共に一度に添加し、その反応混合物を、シクロヘキサン (300m l) 中の臭化アリル溶液 (302.4 g) を流れとして添加しながら、約30分にわたって攪拌した。この反応混合物の温度を30分にわたって33℃に徐々に上昇させ、さらに1時間攪拌した。T. l. c 分析では、有機相が主としてモノアリル化生成物を含み、ビスアリル化不純物及び出発物質は痕跡量であることが示された。水相には大部分の出発物質及び幾らかのモノアルキル化生成物が含まれていた。これらの2つの相を分離し、水相を新鮮なシクロヘキサン (2.5L) と共に攪拌した。シクロヘキサン (100m l) 中の臭化アリル (82.5 g) 及び水酸化ナトリウム溶液 (5M、136m l) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。相を分離し、2つのシクロヘキサン相を合わせた。このシクロヘキサン相をNaOH (1M、200m l) で戻し洗浄して痕跡量の出発物質を除去し、この洗浄液を水層に添加して一方で保持した。

(モノー及びビス-アリル化物質のみを含む) 有機層を水 (1.5L) と共に攪拌し、その混合物のpHを濃HClを用いて正確に8.0に調整した。TLCでは、その水相が僅かな痕跡量のビスと共にモノを含むことが示された。有機相は僅かな痕跡量のモノと共にビスを含んでいた。これらの層を分離し、水層のpHをNaOH (10M) を用いて13.5に調整してジクロロメタン (4×1L) で抽出した。それ以前に控えておいた水性洗浄液をジクロロメタン (4×1L) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させてストリッピングを行い (50℃)、ラセミ1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンを黄色の可動性油 (278.9 g、80%) として得た。[R_f = 0.4、(ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム; 80:20:1)]

アセトン (1075m l) 中のラセミ1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン (537.7 g) の溶液をアセトン (5.2 L) 中の (1R, 3S) - (+) - ショウノウ酸の攪拌溶液に40℃で一度に添加した。40℃で攪拌し続けたところ、約5分後に白色沈殿が形成し始め、すぐに非常に濃厚になった。この反応混合物を還流温度でさらに1時間穏やかに攪拌した後、氷浴で10℃に冷却して濾過した。沈殿を新鮮なアセトン (2L) でスラリー洗浄した後、フィルターパッド上でアセトン (1L) をさらに用いて洗浄した。(+) - (2S, 5R) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンのショウノウ酸塩を真空下 (60℃) で一晩乾燥させ、白色固体 (577 g) を得た。

【0325】粗製富化 (-) - (2R, 5S) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン (185.5 g) をアセトン (370m l) 中に再溶解し、アセトン (6.8L) 中のジ-*p*-トリル-D-酒石酸-水和物 (486.5 g) の溶液に40℃で添加した。この反応混合物を穏やかに1時間還流した。その反応混合物を氷浴中で10℃に冷却し、濾過し、新鮮なアセトン (3×500m l) で洗浄し、真空下 (60℃) で一晩乾燥させて酒石酸塩を白色固体 (466.4 g、m p t 191.7℃) として得た。このジ-*p*-トリル-D-酒石酸塩 (466.4 g) を穏やかな還流条件下でメタノール (10L) に完全に溶解した。生じた淡黄色の溶液を、大気圧で、元の容積のほぼ半分まで蒸留した。生じた透明な溶液を室温まで冷却して72時間攪拌したところ、その間に濃厚な白色沈殿が形成された。この沈殿を濾過し、新鮮なメタノール (2×500m l) で洗浄し、真空下 (50℃) で一晩乾燥させて白色固体 (382.1 g、m p t 194.3℃) を得た。

【0326】水酸化ナトリウム (2M、3 l) 及びジクロロメタン (3 l) の溶液を室温で一緒に攪拌した。上からのジ-*p*-トリル-D-酒石酸塩 (371.4 g) を一度に添加し、その混合物を1時間攪拌した。相を分離し、水相を新鮮なジクロロメタン (3×1L) で洗浄した。有機抽出物を合わせ、真空中で蒸発させて表題の化合物 (-) - (2R, 5S) - 1-アリル-2, 5-ジメチル

ルピペラジンを可動性黄色油 (104.3 g) として得た。
 R_f : 0.25 (90/10/2; ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

$[\alpha]_D -54.8^\circ$ ($c=1.19$, エタノール)

上からの (+) - (2S, 5R) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンの (+) - (1R, 3S) - ショウノウ酸塩 (577 g) を熱メタノール (1225 ml) から再結晶した。この粗製湿潤固体を熱メタノール (500 ml) からさらに再結晶した。濾過により固体を集め、真空中、80°C で乾燥させて化合物を白色結晶、352 g として得た。 R_f : 0.25 (90/10/2; ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

$[\alpha]_D +48.3^\circ$ ($c=1.0$, エタノール)

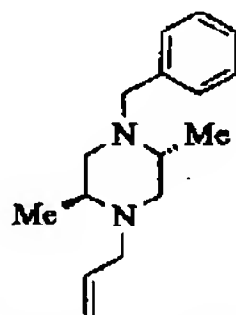
光学純度は >99% であることが HPLC 分析により決定された。

調製2

(2S, 5R) - 1-アリル-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン

【0327】

【化115】



【0328】氷酢酸 (2 ml) を含むテトラヒドロフラン (500 ml) 中の調製1からの (+) - (2S, 5R) - 1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンの (+) - (1R, 3S) - ショウノウ酸塩 (78.2 g) 及びベンズアルデヒド (26.5 g) の溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (93.3 g) を少しずつ10分にわたって添加した。生じた混合物を室温で4時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (1500 ml) と水酸化ナトリウム水溶液 (2N 溶液 750 ml) とに分配した。層を分離し、有機相を10%メタ重亜硫酸ナトリウム溶液 (200 ml) 及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させ、表題の化合物、52.1 g を得た。

m/z : 245 (MH^+)

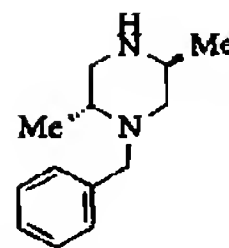
R_f : 0.63 (93/7/1 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

調製3

(-) - (2R, 5S) - 1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン

【0329】

【化116】



【0330】塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (3 g) をアセトニトリル (400 ml) 及び水 (80 ml) 中の調製2の化合物 (52.1 g) の溶液に添加した。この反応混合物を穏やかな還流条件下で加熱し、溶媒を徐々に留去した。さらなるアセトニトリル/水 (250 ml; 4:1 v/v) を、安定した蒸留が維持されるような速度で添加した。溶媒の添加が完了した後、容積が約 200 ml に減少するまで蒸留を続けた。冷却したその溶液を酢酸エチルと 2N 塩酸とに分配した。層を分離し、有機相を 0.5N 塩酸でさらに抽出した。合わせた水性抽出物を 2N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタン中に抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させ、表題の化合物、38.2 g を得た。

m/z : 205 (MH^+)

R_f : 0.27 (93/7/1 ジクロロメタン/メタノール/アンモニア)

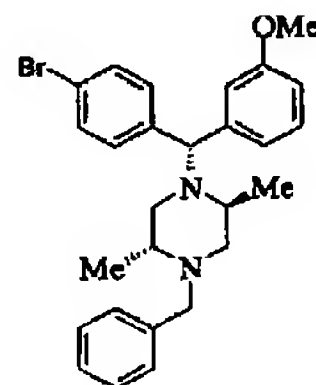
$[\alpha]_D -113^\circ$ ($c=0.2$, メタノール)

調製4

(2R, 5S) - 1-ベンジル-4-[(R) - 1-(4-ブロモフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)メチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0331】

【化117】



【0332】トルエン (200 ml) 中の 4-ブロモベンズアルデヒド (12 g)、ベンゾトリアゾール (7.73 g)、及び調製3の化合物 (13.25 g) の溶液を、還流条件下で、水を共沸除去しながら、3時間加熱した。この溶液を室温に冷却した後、テトラヒドロフラン (100 ml) 中の (16.3 ml の対応する臭化物及び 3.15 g のマグネシウムターニング (magnesium turnings) から調製した) 臭化 3-メトキシフェニルマグネシウムの冷却 (-20°C) 溶液に滴下により添加し、その反応物を室温、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、その混合物を20分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、相を分離して水相を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥 (M

g SO₄)させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより、勾配溶出(10/90-20/80酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、表題の化合物、19.32 gを得た。

R_f: 0.26 (10/90 酢酸エチル/ヘキサン)

m/z: 479 (MH⁺)

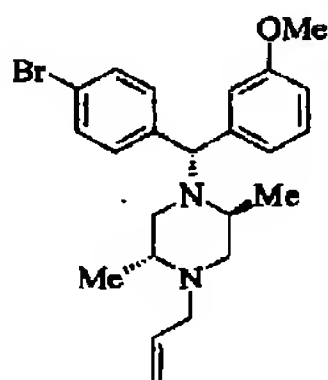
δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.17-7.38 (10H, m), 6.76 (2H, m), 6.70 (1H, s), 5.00 (1H, s), 3.87 (1H, d), 3.74 (3H, s), 3.17 (1H, d), 2.49-2.61 (3H, m), 1.94 (2H, m), 1.05 (6H, 2x d)。

調製5

(2R, 5S)-1-アリル-4-[(R)-1-(4-ブロモフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)メチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0333】

【化118】



【0334】上記式の化合物を、調製4において用いたものに類似する方法を用い、(-)-(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン、4-ブロモベンズアルデヒド、ベンゾトリアゾール及び臭化3-メトキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。

R_f: 0.30 (ペンタン/酢酸エチル, 1/1, v/v)

[α]_D +13.1 (c=0.13, メタノール)

m/z: 429 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.40 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 6.70-6.84 (3H, m), 5.85 (1H, m), 5.11-5.21 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.35 (1H, dd), 2.83 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.16 (3H, d), 0.98 (3H, d)。

実測値: C, 64.01; H, 6.91; N, 6.86。C₂₃H₂₉BrN₂OはC, 64.33; H, 6.81; N, 6.52%を要求する。

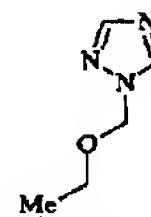
S異性体も単離した。

調製6

1-(1-エトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

【0335】

【化119】



【0336】トルエン(300ml)中のクロロメチルエチルエーテル(23.5g)の溶液をトルエン(50g)中の1, 2, 4-トリアゾール(50g)の溶液に滴下により1時間にわたって添加し、その反応物を室温で18時間攪拌した。冷却した後直ちにその反応混合物を真空中で蒸発させて乾燥させ、その残滓をジクロロメタンと共に摩擦して生じた懸濁液を濾過した。その濾液を真空中で蒸発させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(5/95 メタノール/ジクロロメタン)により精製して表題の化合物を無色の油、23.9gとして得た。

R_f: 0.26 (95/5 ジクロロメタン/メタノール)

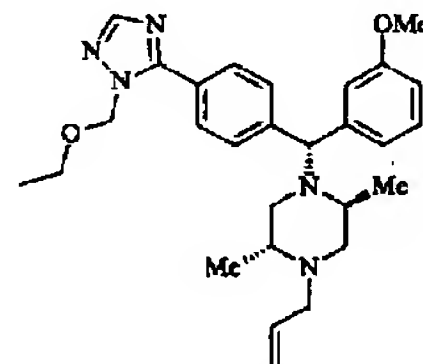
δ_H (300MHz, CDCl₃): 8.28 (1H, s), 8.00 (1H, s), 5.54 (2H, s), 3.61 (2H, q), 1.22 (3H, t)。

調製7

(2R, 5S)-1-アリル-4-[(R)-1-4-[1-(エトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]フェニル-1-(3-メトキシフェニル)メチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0337】

【化120】



【0338】n-ブチルリチウム(2.35ml, ペンタン中2.5M)を、テトラヒドロフラン(20ml)中の調製6の化合物(860mg)の冷却(-70℃)溶液に窒素雰囲気下で滴下により添加し、その混合物を10分間攪拌した。塩化亜鉛(6.77ml, ジエチルエーテル中1M)を添加し、その反応物を室温に暖めた。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(260mg)及びテトラヒドロフラン(20ml)中の調製5からの化合物(1.94g)の溶液を添加し、その反応物を90℃、窒素雰囲気下で3日間攪拌した。冷却した後直ちにメタノールを添加し、その混合物を真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出(95/5/0.25-90/10/0.5 トルエン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)を用いて精製し、表題の化合物を黄色泡状物質、1.0gとして得た。

R_f: 0.41 (90/10/0.75 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 476 (MH^+)

$[\alpha]_D +21.7$ ($c=0.115$, メタノール)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.95 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.24 (1H, dd), 6.80 (3H, m), 5.87 (1H, m), 5.52 (2H, s), 5.20 (3H, m), 3.77 (4H, m), 3.37 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.63 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 1.92 (1H, dd), 1.26 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.00 (3H, d)。

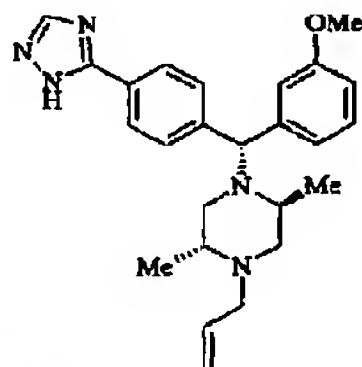
実測値; C, 70.10; H, 7.59; N, 14.23。 $C_{28}H_{37}N_5O_2 \cdot 3/10$ 水は C, 69.91; H, 7.88; N, 14.56% を要求する。

調製8

(2R, 5S)-1-アシル-4-(R)-1-(3-メトキシフェニル)-1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-5-イル)フェニル]メチル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0339】

【化121】



【0340】塩酸 (12m l, 5N) をメタノール (30m l) 中の調製7からの化合物 (1.13g) の溶液に添加し、その反応物を室温で1時間攪拌した後、還流下で4時間加熱した。この混合物を水中で冷却し、水酸化アンモニウムで塩基性化した後、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓を水 (20m l) とジクロロメタン (150m l) とに分配し、相を分離して水相をジクロロメタン (2×150m l) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。この物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (85/15/1 ペンタン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム) により精製し、表題の化合物を泡状物質、723mg として得た。

R_f : 0.31 (90/10 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 418 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.16 (1H, s), 7.94 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 6.28 (2H, 2x d), 6.74 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.20 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.38 (1H, dd), 2.85 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.18 (1H, dd), 1.93 (1H, dd), 1.20 (3H, d), 1.11 (3H, d)。

実測値: C, 71.57; H, 7.36; N, 15.78。 $C_{25}H_{31}N$

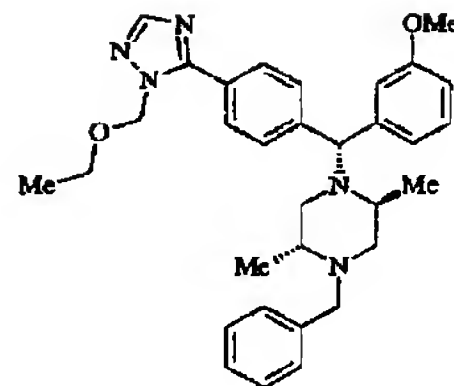
$_5O \cdot 3/10 CH_3CH(OH)CH_3$ は C, 71.42; H, 7.73; N, 16.08% を要求する。

調製9

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-[(R)-1-4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾル-5-イル]フェニル]-1-(3-メトキシフェニル)メチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0341】

【化122】



【0342】n-ブチルリチウム (32.7m l, ヘキサン中1.6M) をテトラヒドロフラン (150m l) 中の調製6の化合物 (7.67g) の冷却 ($-70^\circ C$) 溶液に、窒素雰囲気下で、 $-65^\circ C$ 未満の温度が維持されるように滴下により添加し、その混合物を10分間攪拌した。塩化亜鉛 (60.4m l, ジエチルエーテル中1M) を滴下により添加し、その反応物を室温に暖めた。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (3.49g) 及びテトラヒドロフラン (150m l) 中の調製4からの化合物 (19.3g) の溶液を添加し、その反応物を $90^\circ C$ 、窒素雰囲気下で3日間攪拌した。冷却後直ちにメタノールを添加し、その混合物を真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (90/10/0.75-80/20/2 ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム) を用いて精製し、表題の化合物を黄色泡状物質、1.51g として得、出発物質を回収した。

R_f : 0.42 (ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 526 (MH^+)

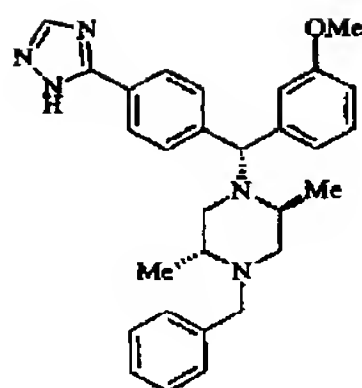
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.91 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.10-7.30 (6H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 5.48 (2H, s), 5.12 (1H, s), 3.87 (1H, d), 3.74 (5H, m), 3.18 (1H, d), 2.53 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.20 (6H, 2x d), 1.08 (3H, t)。

調製10

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-(R)-1-(3-メトキシフェニル)-1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-5-イル)フェニル]メチル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0343】

【化123】



【0344】上記式の化合物を調製7の化合物を用いて調製8に記載されるものに類似する方法に従って調製し、37%の収率で得た。

m/z : 468 (MH^+)

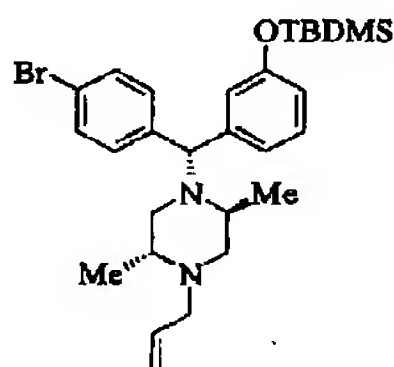
δ_H (400MHz, $CDCl_3$) : 8.06 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.16–7.28 (6H, m), 6.78 (3H, m), 5.09 (1H, s), 3.88 (1H, d), 3.74 (3H, s), 3.19 (1H, d), 2.54–2.72 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.07 (6H, 2x d)。

調製11

(2R, 5S)–1–アリル–4–[(R)–1–(4–ブロモフェニル)–1–(3–[1–(tert–ブチル)–1, 1–ジメチルシリル] オキシフェニル) メチル]–2, 5–ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0345】

【化124】



【0346】トルエン (350m l) 中の4–ブロモベンズアルデヒド (12.88g)、ベンゾトリアゾール (8.29g)、(–)–(2R, 5S)–1–アリル–2, 5–ジメチルピペラジン (10.74g) の溶液を、還流条件下で、水を共沸除去しながら、8時間加熱した。この溶液を室温に冷却した後、テトラヒドロフラン (250m l) 中の (40g の対応する臭化物及び24.3g のマグネシウムターニングから調製した) 臭化3–tert–ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムの冷却 (–20°C) 溶液に滴下により添加し、その反応物を室温、窒素雰囲気下で1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、その混合物を20分間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、相を分離して水相を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより、勾配溶出 (98/2–90/10 ジクロロメタン/メタノール) を用

いて精製し、表題の化合物、26.1gを得た。

R_f : 0.33 (5/95 メタノール/ジクロロメタン)

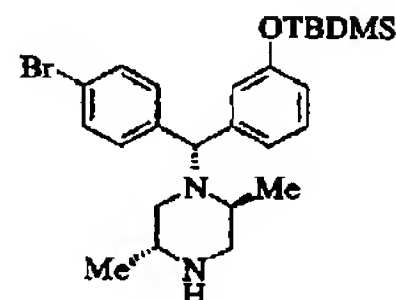
m/z : 528 (M^+)

調製12

(2R, 5S)–1–[(R)–1–(4–ブロモフェニル)–1–(3–[1–(tert–ブチル)–1, 1–ジメチルシリル] オキシフェニル) メチル]–2, 5–ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0347】

【化125】



【0348】塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (3.05g) をアセトニトリル (400m l) 及び水 (100m l) 中の調製11の化合物 (17.44g) の溶液に添加し、その反応物を、溶媒を留去しながら、還流下で2時間撹拌した。さらなるアセトニトリル/水

(体積基準で4/1) を、安定した蒸留が維持されるような速度で添加した。冷却後直ちにその反応混合物を食塩水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (95/5–90/10 ジクロロメタン/メタノール) を用いて精製し、表題の化合物、10.53gを得た。

R_f : 0.34 (90/10 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 489 (MH^+)

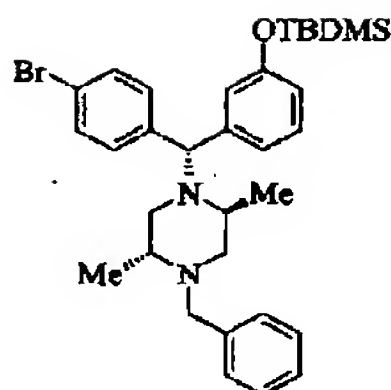
δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.37 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 6.73 (2H, m), 6.54 (1H, s), 5.16 (1H, s), 2.92 (2H, m), 2.58–2.72 (2H, m), 2.40 (1H, m), 1.65 (1H, dd), 1.14 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.92 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

調製13

(2R, 5S)–1–ベンジル–4–[(R)–1–(4–ブロモフェニル)–1–(3–[1–(tert–ブチル)–1, 1–ジメチルシリル] オキシフェニル) メチル]–2, 5–ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0349】

【化126】



【0350】テトラヒドロフラン (75m l) 中の調製 12 からの化合物 (10.53 g)、ベンズアルデヒド (2.84 m l)、酢酸 (1.35m l) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (9.12 g) の溶液を室温で 18 時間攪拌した。次に、この反応混合物を酢酸エチル (25m l) と塩化アンモニウム水溶液とに分配し、相を分離した。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (100/0-95/5 ジクロロメタン/メタノール) を用いて精製し、表題の化合物、10.4 g を得た。

R_f: 0.30 (99/1 ジクロロメタン/メタノール)

m/z: 580 (MH⁺)

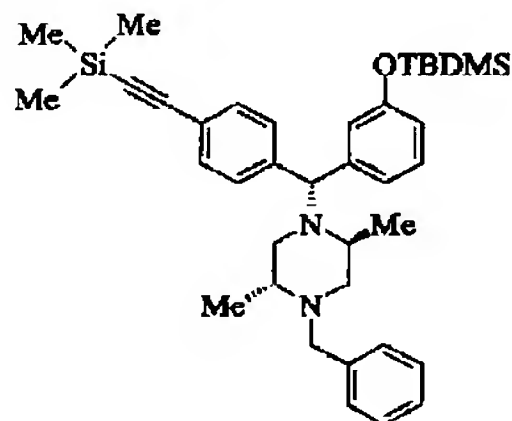
δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.40 (2H, d)、7.33 (2H, d)、7.29 (4H, m)、7.22 (1H, m)、7.17 (1H, dd)、6.77 (2H, m)、6.66 (1H, s)、5.00 (1H, s)、3.90 (1H, d)、3.20 (1H, d)、2.70 (1H, d)、2.58 (3H, m)、2.00 (2H, m)、1.08 (6H, 2x d)、0.97 (9H, s)、0.18 (6H, s)。

調製 14

(2R, 5S) - 1-ベンジル-4-[(R)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)-1-4-[2-(1, 1, 1-トリメチルシリル)エト-1-イニル]フェニルメチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0351】

【化 127】



【0352】ジエチルアミン (50m l) 中の調製 13 からの化合物 (4.0 g)、(トリメチルシリル) アセチレン (1.17m l)、ヨウ化銅 (I) (19mg) 及び塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (140

mg) の懸濁液を 150°C で 9 時間攪拌した。冷却後直ちにこの反応混合物を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルとに分配した。相を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させて真空中で蒸発させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (100/0-90/10 ペンタン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物を褐色油、2.24 g として得た。

m/z: 597 (MH⁺)

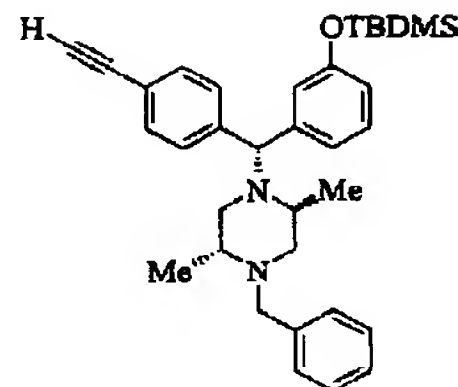
δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.36 (4H, m)、7.23 (4H, m)、7.19 (1H, m)、7.14 (1H, dd)、6.77 (1H, d)、6.72 (1H, d)、6.62 (1H, s)、5.02 (1H, s)、3.88 (1H, d)、3.18 (1H, d)、2.68 (1H, d)、2.54 (3H, m)、1.96 (2H, m)、1.05 (6H, 2x d)、0.92 (9H, s)、0.22 (6H, s)、0.14 (6H, s)。

調製 15

(2R, 5S) - 1-ベンジル-4-[(R)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)-1-4-(4-エト-1-イニルフェニル)メチル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0353】

【化 128】



【0354】水酸化ナトリウム水溶液 (8m l、1N) をメタノール (10m l) 及びテトラヒドロフラン (10m l) 中の調製 14 からの化合物 (2.24 g) の溶液に添加し、その反応物を室温で 18 時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残滓を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。この物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (95/5-60/40 ペンタン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物を褐色油、0.96 g として得た。

m/z: 525 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.39 (4H, m)、7.12-7.30 (6H, m)、6.78 (1H, d)、6.72 (1H, d)、6.62 (1H, s)、5.04 (1H, s)、3.88 (1H, d)、3.18 (1H, d)、2.68 (1H, d)、2.55 (3H, m)、1.98 (2H, m)、1.30 (1H, m)、1.06 (6H, 2x d)、0.93 (9H, s)、0.14 (6H, s)。

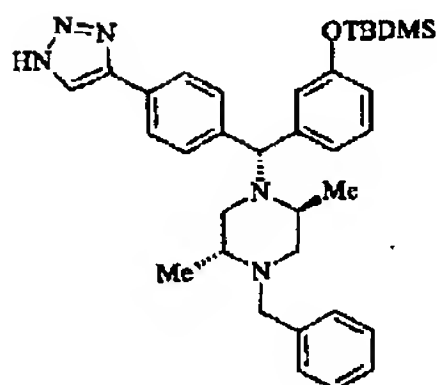
s)。

調製16

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-(R)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシフェニル)-1-[4-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)フェニル]メチル-2,5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0355】

【化129】



【0356】トリメチルシリルアジド (5m l) 中の調製15からの化合物 (688m g) の溶液を密封容器内で170℃に18時間加熱した。冷却した後直ちにこの混合物を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルとに分配し、相を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Mg SO₄) させ、真空中で蒸発させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (95/5-75/25 ペンタン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物を褐色油、433m g として得た。

R_f : 0.38 (75/25 ペンタン/酢酸エチル)m/z : 568 (MH⁺)

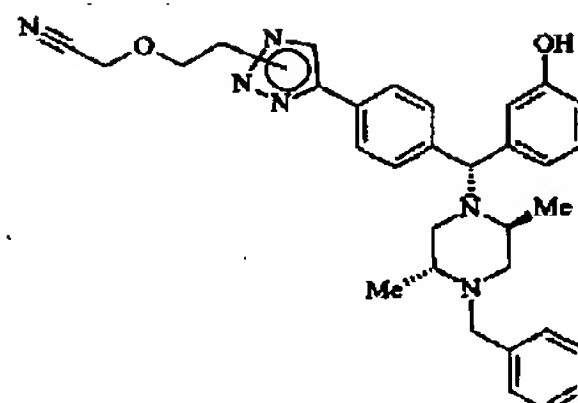
δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.90 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.18-7.28 (5H, m), 7.15 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.68 (1H, s), 5.08 (1H, s), 3.89 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.55-2.72 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.08 (6H, 2x d), 0.92 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

調製17

シアン化[2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2,5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾル-1-イル)エトキシ]メチル及びシアン化[2-(4-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2,5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]メチル]フェニル}-2H-1,2,3-トリアゾル-1-イル)エトキシ]メチル

【0357】

【化130】



【0358】アセトニトリル (90m l) 中の調製16の化合物 (3.50 g)、5-ブロモ-3-オキソペンタンニトリル (0.968 g) 及び炭酸カリウム (2.55 g) の溶液を還流下で18時間加熱した。この反応混合物を塩化アンモニウム溶液で反応を停止させ、生成物を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機層をMg SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。この粗製生成物をシリカゲルで勾配溶出 (酢酸エチル/ヘキサン、2.5/7.5-1/1, v/v) を用いて精製し、N2異性体、1.904 gを得た。

m/z : 538 (MH⁺)R_f 0.2 (酢酸エチル/ヘキサン、25/75)

δ_H (400MHz, CDCl₃) 7.80 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.06 (1H, s), 4.65 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.15 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.10 (6H, m)。

次いで、N1異性体、717m gを得た。

m/z : 538 (MH⁺)R_f 0.1 (酢酸エチル/ヘキサン、25/75)

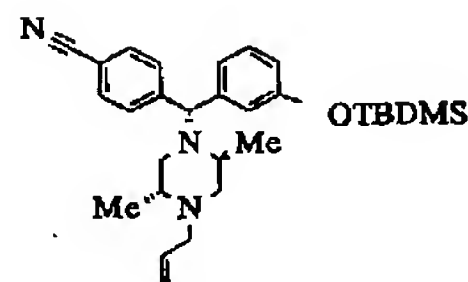
δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.80 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.35-7.15 (6H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.60 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.05 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.75-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.10 (6H, m)。

調製18

4-シアノ-[(R)-a-(2(S), 5(R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル]ベンゼン

【0359】

【化131】



【0360】トルエン (800m l) 中の (R, 5S) - 1 - アリル - 2, 5 - ジメチルピペラジン (21.6 g)、ベンゾトリアゾール (16.68 g) 及び 4 - シアノベンズアルデヒド (18.35 g) の溶液を、還流下で、水を共沸除去しながら 3 時間加熱した。この溶液を周囲温度に冷却し、テトラヒドロフラン (500m l) 中の (79 g の対応する臭化物及び 6.8 g のマグネシウムターニングから調製した) 臭化 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムの冷溶液 (-10°C) に、内部温度が -10 ないし 0°C の範囲内に維持されるような速度で添加した。生じた溶液を 0°C で 15 分間、周囲温度で 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で停止させた。層を分離し、水溶液をジエチルエーテル (2×200m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (5-20% 酢酸エチル/ジクロロメタン) を用いて精製し、表題の化合物 4 - [(R) - a - (2(S), 5(R) - 4 - アリル - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジル] シアノベンゼン、32.9 g を得た。
m/z : 476 (MH⁺)

R_f : 0.35 (90/10/2; ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン)

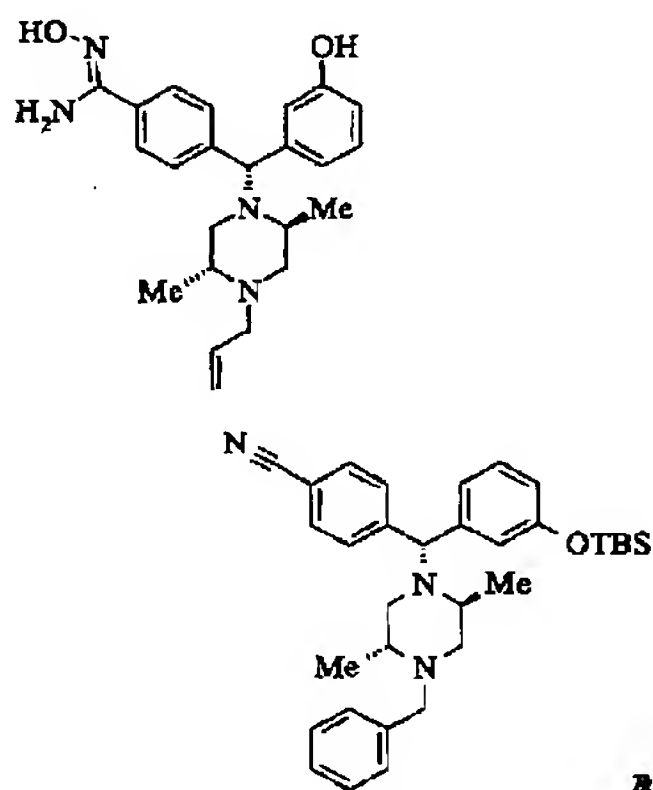
実測値 : C、72.26; H、8.78; N、8.09。C₂₉H₄₁N₃O Si . 3/10 酢酸エチルは C、72.23; H、8.71; N、8.37% を要求する。

[α]_D +22.9° (c=0.112、メタノール)

調製 19

【0361】

【化132】



及び

【0364】トルエン (150m l) 中の調製 3 の化合物 (10.2 g)、ベンゾトリアゾール (5.95 g) 及び 4 - シアノベンズアルデヒド (6.55 g) の溶液を、還流下で、

【0362】水 (75m l) 中の重炭酸ナトリウム (35 g) 及び塩酸ヒドロキシルアミン (10.97 g) の溶液をメタノール (150m l) 中の調製 18 からの化合物 (10 g) の溶液に滴下により添加し、その反応物を還流温度で 18 時間攪拌した。冷却後直ちにこの反応混合物をジクロロメタン (2×200m l) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (97/3/0.5-97/3/1 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) を用いて精製し、表題の化合物、5.3 g を得た。

R_f : 0.39 (90/10/2 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 395 (MH⁺)

[α]_D +24.00 (c=0.110、メタノール)

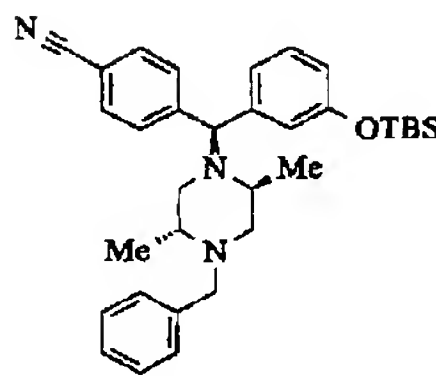
δ_H (300MHz、CDCl₃) : 7.54 (2H、d)、7.46 (2H、d)、7.16 (1H、dd)、6.69 (2H、2x d)、6.59 (1H、s)、5.88 (1H、m)、5.16 (3 H、m)、4.83 (2H、s)、3.38 (1H、dd)、2.87 (2H、m)、2.46-2.68 (3H、m)、2.14 (1H、dd)、1.94 (1H、dd)、1.16 (3H、d)、1.00 (3 H、d)。

調製 20

[(R) - 1 - (2S, 5R) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル - 1 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル及び [(S) - 1 - (2S, 5R) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル - 1 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル

【0363】

【化133】



水を共沸除去しながら 3 時間加熱した。この溶液を周囲温度に冷却し、テトラヒドロフラン (100m l) 中の (28.7 g の対応する臭化物及び 2.4 g のマグネシウムターニ

ングから調製した) 臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムの冷溶液(-25℃)に、25℃の内部温度が維持されるような速度で添加した。生じた溶液を0℃で15分間、周囲温度で30分間攪拌した後、2N水酸化ナトリウム溶液で停止させた。層を分離し、水溶液を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及び食塩水で洗浄した。これらの有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出(100%ジクロロメタンから10%酢酸エチル/ジクロロメタン)を用いて精製し、表題の化合物を得た。R-ジアステレオマーが最初に流出した、17.38g。

m/z : 526 (MH^+)

R_f : 0.62 (3/1 ヘキサン/酢酸エチル)

次に、S-ジアステレオマーも単離溶出した、2.61g。

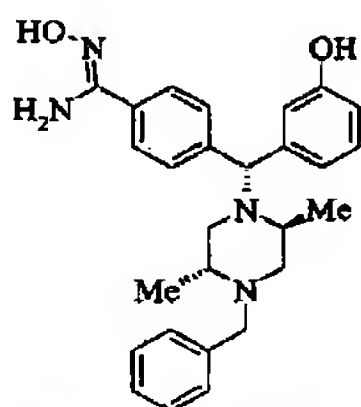
m/z : 526 (MH^+)

R_f : 0.53 (3/1 ヘキサン/酢酸エチル)

調製21

【0365】

【化134】



【0366】表題の化合物を、調製20からの化合物を用い、調製19に記載されるものに類似する方法を用いて調製した。

m/z : 445 (MH^+)

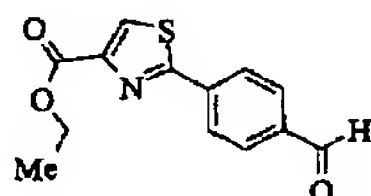
δ_H (300MHz, CDCl_3): 7.48 (4H, m), 7.24 (5H, m), 7.12 (1H, m), 6.54-6.72 (3H, m), 5.05 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 3.94 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.52-2.74 (4H, m), 2.01 (2H, m), 1.10 (3H, d), 1.02 (3H, d)。

実施例22

2-(4-ホルミルフェニル)-1,3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0367】

【化135】



【0368】2-(4-チオベンズアミド)-1,3-ジオキサラン(4.5g)をジメチルホルムアミド(70m

l)中の3-ブロモ吉草酸エチル(4.2g)の溶液に添加し、その反応物を室温で18時間、さらに80℃で3時間攪拌した。冷却後直ちにこの混合物を水とジクロロメタンとに分配し、相を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で蒸発させて乾燥させ、褐色の固体を得た。塩酸(2N溶液40ml)をジクロロメタン(40ml)中のこの物質の溶液に添加し、その反応物を室温で18時間攪拌した。相を分離し、水層をジクロロメタン(2×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(97/3ジクロロメタン/ジエチルエーテル)により精製し、表題の化合物、5.01gを得た。

R_f : 0.51 (98/2 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 262 (MH^+)

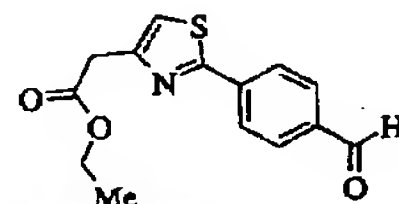
δ_H (400MHz, CDCl_3): 10.10 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.20 (2H, d), 7.98 (2H, d), 4.48 (2H, q), 1.45 (3H, t)。

実施例23

2-(4-ホルミルフェニル)-1,3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0369】

【化136】



【0370】表題の化合物を、2-(4-チオベンズアミド)-1,3-ジオキサラン及び4-ブロモアセト酢酸エチルから、調製22に記載されるものに類似する方法に従って調製し、82%の収率で得た。

R_f : 0.55 (50/50 ヘキサン/酢酸エチル)

m/z : 276 (MH^+)

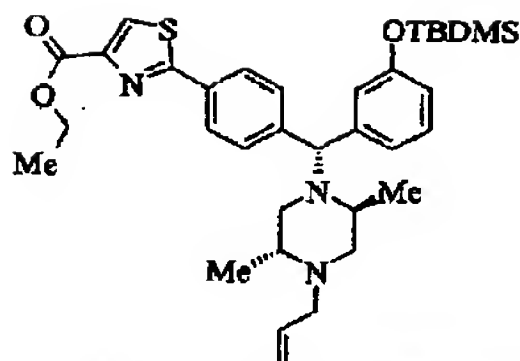
δ_H (300MHz, CDCl_3): 10.05 (1H, s), 8.13 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.32 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.96 (2H, s), 1.30 (3H, t)。

調製24

(+)-2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1,3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0371】

【化137】



【0372】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製22の化合物(10g)、ベンゾトリアゾール(4.6g)、及び(−)-(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン(5.9g)及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製し、表題の化合物を黄色泡状物質、3.89gとして得た。

R_f : 0.14 (98/2 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 606 (MH^+)

$[\alpha]_D +11.37$ ($c=0.127$ メタノール)

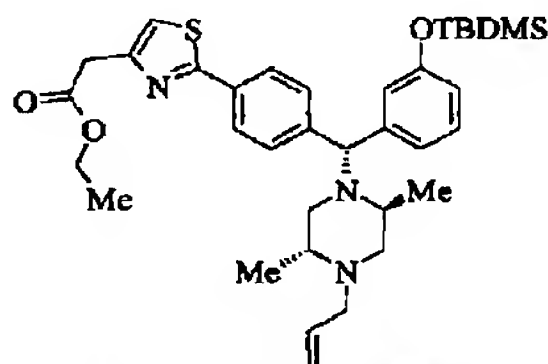
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.13 (1H, s)、7.93 (2H, d)、7.54 (2H, d)、7.19 (1H, dd)、6.81 (1H, d)、6.76 (1H, d)、6.64 (1H, s)、5.88 (1H, m)、5.18 (3H, m)、4.44 (2H, q)、3.37 (1H, m)、2.84 (1H, m)、2.92 (2H, m)、2.50 (1H, m)、2.16 (1H, m)、1.92 (1H, m)、1.44 (3H, t)、1.10 (3H, d)、0.98 (12H, m)、0.17 (6H, s)。

調製25

2-(2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸エチル

【0373】

【化138】



【0374】上記式の化合物を、調製23からの化合物、(−)-(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用い、調製4に記載されるものに類似する手順に従って調製し、54%の収率で得た。

R_f : 0.33 (95/5 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 620 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.85 (2H, d)、7.52 (2H, d)、7.28 (2H, m)、6.81 (1H, d)、6.7

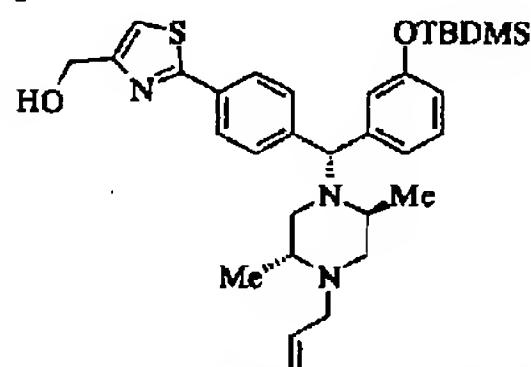
6 (1H, d)、6.66 (1H, s)、5.88 (1H, m)、5.17 (3H, m)、4.22 (2H, q)、3.90 (2H, s)、3.36 (1H, dd)、2.85 (2H, m)、2.61 (2H, m)、2.50 (1H, m)、2.15 (1H, m)、1.92 (1H, m)、1.30 (3H, t)、1.19 (3H, d)、0.98 (12H, m)、0.18 (6H, s)。

調製26

(+)-3-((R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-チアゾル-2-イル]フェニルメチル)フェニル[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]エーテル

【0375】

【化139】



【0376】上述の化合物を、THF中のLiAlHを用いることにより、調製24の化合物を還元することによって調製した。それらの結果は：

m/z : 564 (MH^+)

$[\alpha]_D +8.84$ ($c=0.120$ メタノール)

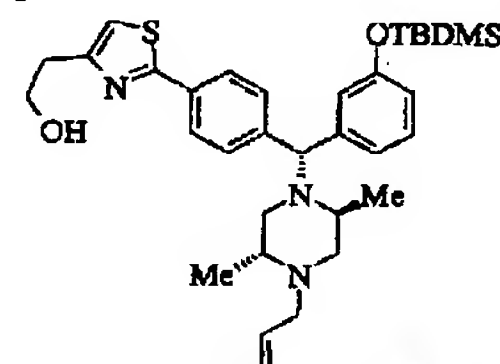
δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.87 (2H, d)、7.51 (2H, d)、7.18 (2H, m)、6.78 (2H, 2xd)、6.63 (1H, s)、5.89 (1H, m)、5.18 (3H, m)、4.80 (2H, d)、3.37 (1H, m)、2.85 (2H, m)、2.60 (2H, m)、2.50 (1H, m)、2.30 (1H, t)、2.17 (1H, m)、1.93 (1H, m)、1.18 (3H, d)、0.96 (12H, m)、0.16 (6H, s)。

調製27

3-((R)-1-[(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-4-[4-(ヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾル-2-イル]フェニルメチル)フェニル[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]エーテル

【0377】

【化140】



【0378】上記式の化合物を、調製26に記載されるものに類似する方法により、調製25の化合物を用いて

調製した。

m/z : 578 (MH^+)

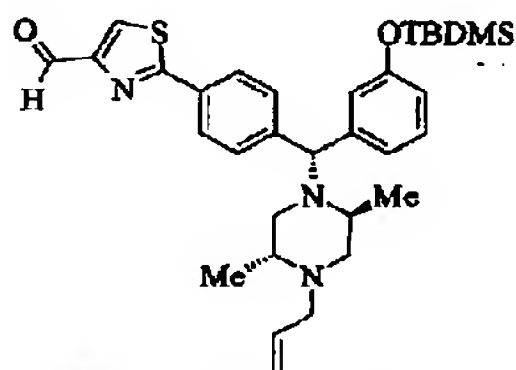
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.85 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.66 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.17 (3H, m), 4.00 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.36 (1H, dd), 3.04 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.98 (3H, d)。

調製28

(+)-2-{4-[(R)-1-{(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル}-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボキサルデヒド

【0379】

【化141】



【0380】二酸化マンガン (6.8g) をジクロロメタン (50ml) 中の調製26の化合物 (1.8g) の溶液に添加し、その反応物を室温で5日間攪拌した。その反応混合物をアルボセル (Arbocel) のパッドを通して濾過し、さらなるジクロロメタン (200ml) で十分に洗浄した。次に、濾液を真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (30/70 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、表題の化合物、960mgを得た。

R_f : 0.41 (50/50 酢酸エチル/ヘキサン)

m/z : 562 (MH^+)

$[\alpha]_D +9.35$ ($c=0.113$ メタノール)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 10.10 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.19 (1H, dd), 6.78 (2H, m), 6.64 (1H, s), 5.86 (1H, m), 5.18 (3H, m), 3.37 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.18 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 1.97 (12H, m), 0.15 (6H, s)。

実測値: C, 68.10; H, 7.76; N, 7.40。C₃₂H₄₃N₃O₂SSiはC, 68.41; H, 7.71; N, 7.48%を要求する。

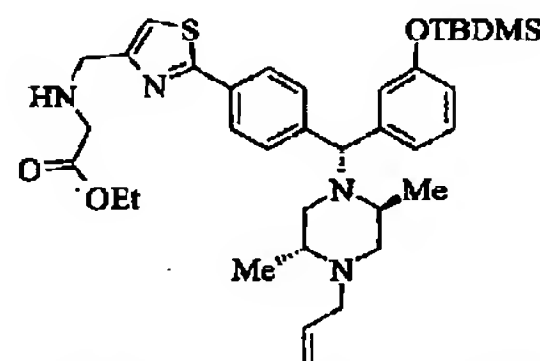
調製29

(+)-2-[2-(2-{4-[(R)-1-{(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒド

ロピラジン-1-イル}-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)エチル]アミノ酢酸エチル

【0381】

【化142】



【0382】水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (498mg) をアセトニトリル (40ml) 中の調製28からの化合物 (660mg) 及び塩酸グリシンエチルエステル (197mg) の溶液に添加し、その反応物を室温で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (70/30/2 ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン) により精製し、表題の化合物を粘性ゴム、478mgとして得た。
 R_f : 0.18 (70/30/2 ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン)

m/z : 649 (MH^+)

$[\alpha]_D +15.61$ ($c=0.083$ メタノール)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.87 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 6.82 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.65 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.20 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.38 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.10 (3H, d), 0.98 (12H, m), 0.18 (6H, s)。

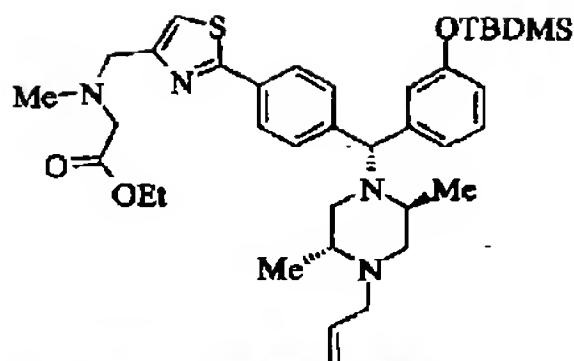
実測値: C, 66.14; H, 8.11; N, 8.57。C₃₆H₅₂N₄O₃SSiはC, 66.63; H, 8.08; N, 8.63%を要求する。

調製30

(+)-2-[2-[2-(2-{4-[(R)-1-{(2S, 5R)-4-アリル]-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル}-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-イル)エチル] (メチル)アミノ酢酸エチル

【0383】

【化143】



【0384】表題の化合物を、塩酸サルコシンエチルエステル及び調製28の化合物から、調製29に記載されるものに類似する手順に従って調製し、粘性ゴムとして92%の収率で得た。

R_f : 0.27 (95/5 ジクロロメタン/メタノール)

$[\alpha]_D +7.0^\circ$ ($c=0.13$, メタノール)

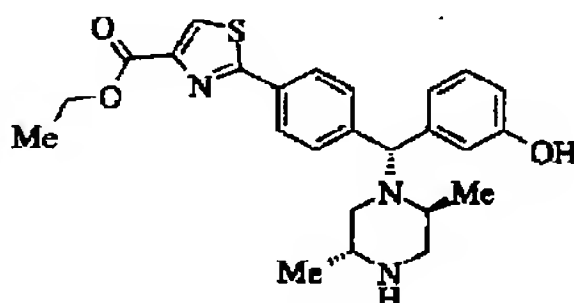
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.87 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.19 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.66 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.20 (3H, m), 4.20 (2H, q), 3.96 (2H, s), 3.39 (3H, m), 2.86 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.18 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.10 (12H, m), 0.18 (6H, s)。

調製31

2-4-[(R)-1-[(2S, 5S)-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0385】

【化144】



【0386】塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I) (1.04g) をアセトニトリル (240ml) 及び水 (60ml) 中の実施例37の化合物 (5.51g) の溶液に添加し、その反応物を、溶媒を留去しながら、還流温度で2時間攪拌した。アセトニトリル/水(体積基準で4/1)を安定な還流が維持されるような速度でさらに添加した。冷却後直ちにこの反応混合物をジクロロメタン(2×300ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出(90/10-83/17 ジクロロメタン/メタノール)を用いて精製し、表題の化合物を泡状物質、4.26gとして得た。

R_f : 0.34 (85/15 ジクロロメタン/メタノール)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.14 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.20 (1H, dd),

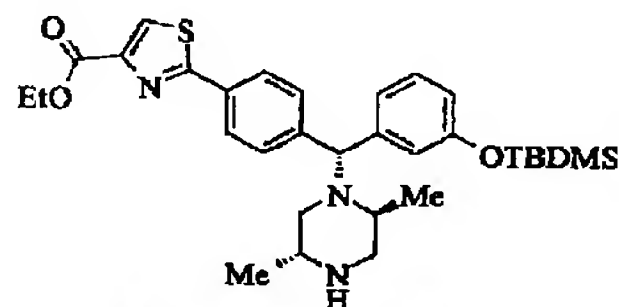
6.79 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.26 (1H, s), 4.45 (2H, q), 3.04 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.60 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.44 (3H, t), 1.19 (3H, d), 1.09 (3H, d)。

調製32

2-4-[(R)-1-[(2S, 5S)-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)メチル]フェニル-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0387】

【化145】



【0388】表題の化合物を、調製24からの化合物を用い、調製31に記載されるものに類似する手順に従って調製し、70%の収率で得た。

R_f : 0.10 (95/5/0.5 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

m/z : 580 (MH^+)

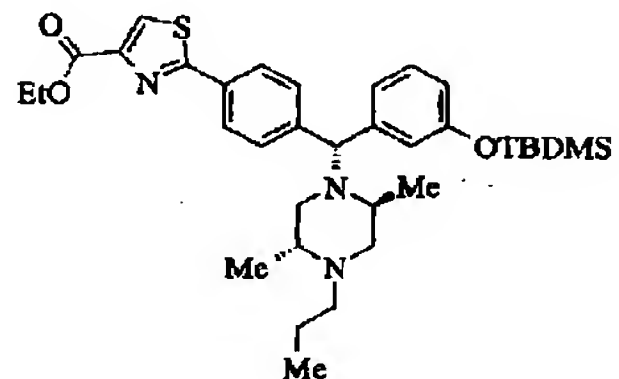
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.86 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.18 (1H, s), 6.79 (2H, m), 6.61 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.22 (2H, q), 3.90 (2H, s), 2.94 (2H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 2.38 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.96 (12H, m), 0.17 (6H, s)。

調製33

2-{4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-プロピル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0389】

【化146】



【0390】表題の化合物を、調製32の化合物を用い、実施例44に記載されるものに類似する手順に従って調製し、73%の収率で得た。

R_f : 0.32 (酢酸エチル/ヘキサン)

m/z : 622 (MH^+)

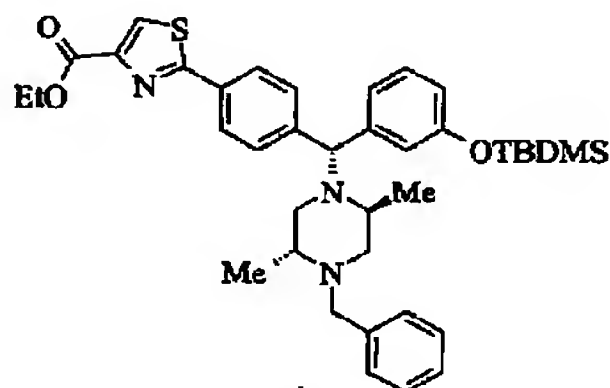
δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.84 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.69 (1H, s), 5.14 (1H, s), 4.22 (2H, q), 3.88 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.47-2.72 (4H, m), 2.19 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d), 1.18 (3H, d), 0.98 (9H, s), 0.88 (3H, t), 0.18 (6H, s)。

調製34

2- { 4- [(R)-1- [(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1- (3- [1- (tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) メチル] フェニル } -1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0391】

【化147】



【0392】表題の化合物を、調製32からの化合物及びベンズアルデヒドを用い、実施例44に記載されるものに類似する手順に従って調製し、55%の収率で得た。

R_f : 0.81 (95/5 ジクロロメタン/メタノール)

m/z : 670 (MH^+)

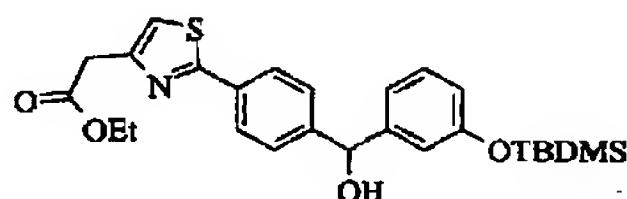
δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.15-7.32 (7H, m), 6.84 (1H, d), 6.74 (2H, m), 5.06 (1H, s), 4.21 (2H, q), 3.88 (2H, s), 3.24 (1H, d), 2.58-2.77 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.29 (3H, t), 1.10 (6H, 2x d), 0.97 (9H, s), 0.18 (6H, s)。

調製35

2- (2- { 4- [(3- [1- (tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] フェニル } -1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

【0393】

【化148】



【0394】テトラヒドロフラン (65m l) 中の (15.78gの対応する臭化物及び1.2gのマグネシウムターニン

グから調製した) 臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムの溶液をテトラヒドロフラン (50m l) 中の調製23からの化合物 (4.65g) の冷却溶液 (-78℃) に滴下により添加した。この反応物を窒素雰囲気下、-78℃で3時間、次いで室温でさらに18時間攪拌した。この反応混合物を真空中で最小容積まで蒸発させ、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液とに分配した。相を分離して水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (80/20-65/35 ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物、1.83gを得た。

R_f : 0.23 (95/5 ジクロロメタン/メタノール)

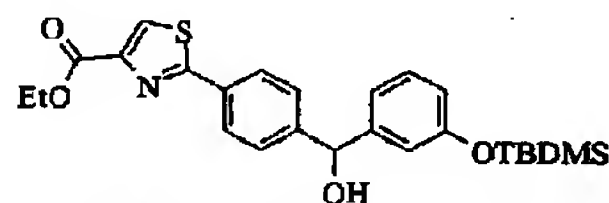
δ_H (400MHz, $DMSO-d_6$) : 7.82 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.68 (1H, d), 5.97 (1H, s), 5.69 (1H, s), 4.12 (2H, q), 3.84 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.90 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

調製36

2- { 4- [(3- [1- (tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] フェニル } -1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0395】

【化149】



【0396】表題の化合物を、調製22からの化合物を用い、調製35に記載されるものに類似する手順に従って調製し、44%の収率で得た。

R_f : 0.50 (50/50 酢酸エチル/ヘキサン)

m/z : 469 (M^+)

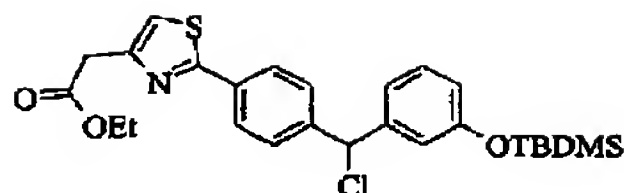
δ_H (400MHz, $DMSO-d_6$) : 8.52 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.17 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.00 (1H, s), 5.72 (1H, s), 4.33 (2H, q), 1.32 (3H, t), 0.91 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

調製37

2- (2- { 4- [(3- [1- (tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) (クロロ) メチル] フェニル } -1, 3-チアゾル-4-イル) 酢酸エチル

【0397】

【化150】



【0398】N-エチルジイソプロピルアミン (1.6m l) 及び塩化メタンスルホニル (0.8m l) をジクロロメタン (30m l) 中の調製35からの化合物 (1.83g) の氷冷溶液に添加し、その反応物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を水、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、真空中で蒸発させて乾燥させ、表題の化合物をオレンジ色の油として得た。

m/z : 503 (MH^+)

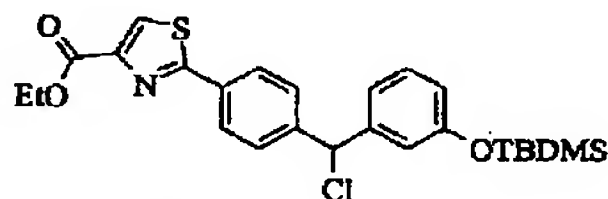
δ_{H} (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.92 (2H, d), 7.56 (3H, m), 7.25 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.93 (1H, s), 6.78 (1H, d), 6.54 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.87 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.90 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

調製38

2- { 4- [(3- [1- (tert-ブチル) -1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) (クロロ) メチル] フェニル } -1, 3-チアゾル-4-カルボン酸エチル

【0399】

【化151】



【0400】塩化チオニル (1.57m l) をトルエン (35m l) 中の調製36からの化合物 (3.4g) の氷冷溶液に添加し、その反応物を100°Cで18時間攪拌した。冷却後直ちに、その反応混合物を真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (93/7-85/15 ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物、2.6gを得た。

R_f : 0.39 (80/20 ヘキサン/酢酸エチル)

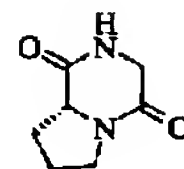
δ_{H} (300MHz, CDCl_3): 8.16 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.21 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.08 (1H, s), 4.45 (2H, q), 1.44 (3H, t), 0.98 (9H, s), 0.20 (6H, s)。

調製39

(8aR) ペルヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-ジオン

【0401】

【化152】



【0402】ピリジン (2.5m l) 及び塩化チオニル (2.5m l) をジクロロメタン中のN-フタロイルグリシン (57.5g) の溶液に添加し、その反応物を還流下で18時間攪拌した。その混合物を室温に冷却して (R)-プロリン (30.5g) を添加し、その反応物を再度還流下で18時間攪拌した。冷却後直ちに水を添加し、生じた沈殿を濾過し、さらなる水で洗浄して乾燥させた。この物質をエタノール (330m l) 及びジクロロメタン (250m l) に懸濁させ、ヒドラジン水和物 (26.5m l) を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌して濾過し、その濾液を真空中で蒸発させて乾燥させた。この物質をエタノールから結晶化し、表題の化合物、26.05gを得た。

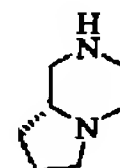
δ_{H} (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.07 (1H, s), 3.92-4.14 (2H, m), 3.26-3.55 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66-1.89 (3H, m)。

調製40

(8aR) ペルヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン

【0403】

【化153】



【0404】水素化アルミニウムリチウム (130m l, テトラヒドロフラン中に1M) をテトラヒドロフラン (800m l) 中の調製39からの化合物 (10g) の溶液に徐々に添加し、その反応物を還流下で20時間攪拌した。この混合物を0°Cに冷却し、テトラヒドロフラン水溶液 (80m l, 20%) を10°C未満の反応温度が維持されるような速度で添加した。次に、水酸化ナトリウム水溶液 (33m l, 5N)、次いで水 (117m l) を添加し、その混合物を0°Cで1時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、ジエチルエーテルで十分に洗浄した。濾液を分離し、有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させて表題の化合物を油として得、それをさらに精製することなく用いた。

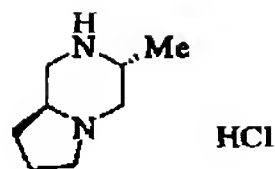
m/z : 127 (MH^+)

調製41

(3S, 8aS) -3-メチルペルヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン

【0405】

【化154】



【0406】水素化アルミニウムリチウム (978mg) をジエチルエーテル (30ml) 中のシクロ- (D-A l a-Pro) (2g) の溶液に添加し、その反応物を還流下で18時間攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、水 (2.7ml)、次いで水酸化ナトリウム水溶液 (6.6ml、5N)、さらに水 (23.5ml) を添加し、その混合物を1時間攪拌した。生じた懸濁液を濾過し、ジエチルエーテルで十分に洗浄した。濾液を分離し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させて0℃に冷却した。この溶液を通してHClガスを10分間泡立てた後、その混合物を真空中で蒸発させて乾燥させ、表題の化合物、1.2gを得た。

R_f: 0.14 (93/7/1 ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)

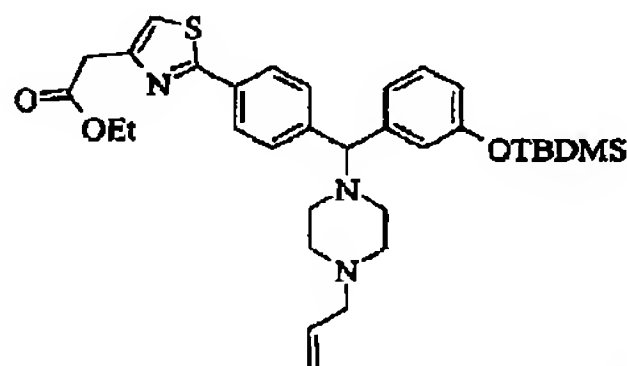
m/z: 141 (MH⁺)

調製42

2-(2-{4-[(4-アリルピペラジノ)(3-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル}-1,3-チアゾル-4-イル)酢酸エチル

【0407】

【化155】



【0408】アセトニトリル (20ml) 中の調製37からの化合物 (1.91g)、1-アリルピペラジン (0.96g) 及び重炭酸ナトリウム (0.96g) の懸濁液を還流下で3時間攪拌した。冷却後直ちに、この反応混合物を真空中で蒸発させて乾燥させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (75/25-50-50 ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題の化合物を明褐色油、1.1gとして得た。

m/z: 592 (MH⁺)

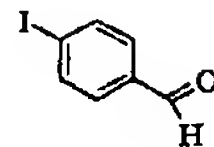
δ_H (400MHz、DMSO-d₆): 7.81 (2H、d)、7.49 (3H、m)、7.15 (1H、dd)、6.98 (1H、d)、6.94 (1H、s)、6.65 (1H、d)、5.77 (1H、m)、5.06-5.17 (2H、m)、4.30 (1H、s)、4.11 (2H、q)、3.83 (2H、s)、2.92 (2H、d)、2.28-2.42 (8H、m)、1.18 (3H、t)、0.90 (9H、s)、0.14 (6H、s)。

調製43

4-ヨードベンズアルデヒド

【0409】

【化156】



【0410】乾燥テトラヒドロフラン (75ml) 中の4-ヨード安息香酸 (14.88g) の懸濁液に硫化ジメチルボラン (6.12ml) を窒素雰囲気下で滴下により添加した。この反応混合物を還流下で1時間加熱した後、室温に冷却して減圧下で蒸発させた。その残滓をジクロロメタン (20ml) に溶解し、ジクロロメタン (100ml) 中のクロクロム酸ピリジニウムの懸濁液に添加した。生じた混合物を還流下で1時間加熱し、室温に冷却した。生じた混合物をジエチルエーテル (250ml) で希釈し、アルボセルの栓を通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、その粗製生成物をジクロロメタンで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して表題の化合物を白色固体 (11.33g) として得た。

R_f: 0.85 (ジクロロメタン/メタノール、98/2、v/v)。

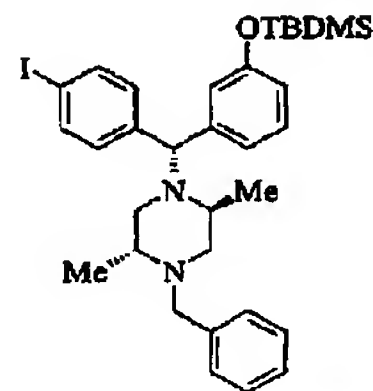
δ_H (300MHz、CDCl₃): 9.98 (1H、s)、7.90 (2H、d)、7.55 (2H、d)。

調製44

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-[(R)-1-(4-ヨードフェニル)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]-2,5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0411】

【化157】



【0412】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法を用い、調製3、調製43の化合物、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシマグネシウムを用いて調製し、表題の化合物を油として得た。

R_f: 0.2 (酢酸エチル/ペンタン、1/30、v/v)。

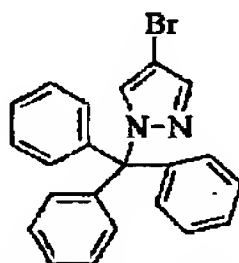
δ_H (300MHz、CDCl₃): 7.60 (2H、d)、7.30-7.10 (9H、m)、6.75 (2H、t)、6.65 (1H、s)、5.05 (1H、s)、3.90 (1H、d)、3.20 (1H、d)、2.70 (1H、d)、2.60 (3H、m)、2.00 (2H、m)、1.10 (6H、d)、0.97 (9H、s)、0.20 (6H、s)。

調製45

4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール

【0413】

【化158】



【0414】塩化トリチル (9.02 g) をピリジン (90 ml) 中の4-ブロモピラゾール (4.24 g) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.711 g) の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を85℃に20時間加熱して室温に冷却し、ジエチルエーテルと水とに分配した。有機層を分離して乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をヘキサン/トルエン (5/1, 180 ml) から再結晶し、表題の化合物 (4.0 g) を得た。残留する固体と母液とを合わせ、ペンタン/エーテル (30/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物の第2バッチ (3.0 g) を得た。

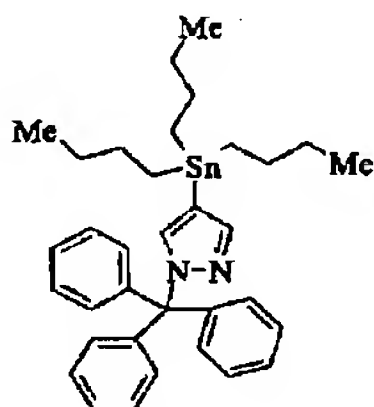
δ_H (300MHz, CDCl₃) 7.60 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.30 (9H, m), 7.20 (6H, m)。

調製46

4-(1, 1, 1-トリブチルスズ)-1-トリチル-1H-ピラゾール

【0415】

【化159】



【0416】tert-ブチルリチウム (5.5 ml のヘキサン中1.6M溶液) をエーテル (30 ml) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) 中の調製45からの生成物 (2.34 g) の攪拌溶液に-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、塩化トリブチルスズ (2.1 ml) を滴下により添加した。生じた混合物を、徐々に室温まで暖める排気 (expiring) 氷/アセトン浴において16時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (4 ml) で反応を停止させ、水とジエチルエーテルとに分配し、有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をペンタン/酢酸エチル/トリエチルアミン (50/1/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油 (2.8 g) として得た。

R_f 0.3 (ペンタン/酢酸エチル/トリエチルアミン, 50/1/1, v/v)。

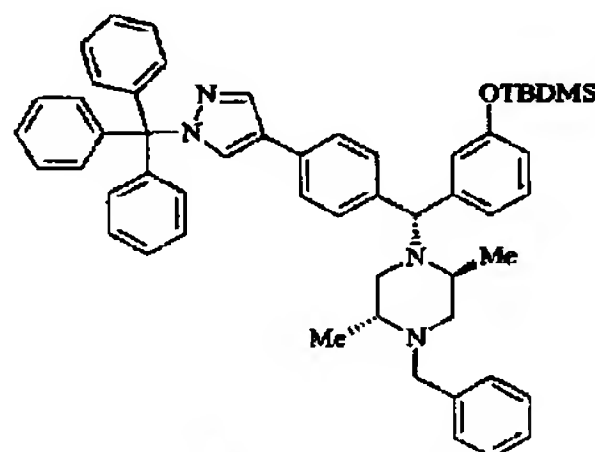
δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.60 (1H, s), 7.25 (9H, m), 7.15 (1H, s), 7.10 (6H, m), 1.40 (6H, m), 1.20 (6H, m), 0.95 (6H, m), 0.80 (9H, m)。

調製47

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-(R)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)-1-[4-(1-トリチル-1H-ピラゾル-4-イル)フェニル]メチル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0417】

【化160】



【0418】ヨウ化銅 (70 mg) をアセトニトリル (55 ml) 中の調製44の化合物 (2.6 g)、調製46の化合物 (2.5 g)、10%パラジウム付着木炭 (47 mg) 及びトリフェニルアルシン (234 mg) の攪拌溶液に添加した。次に、この反応混合物をアルゴン雰囲気下で還流温度に60時間加熱した。ゴム及び黒色粉末が観察された後、その溶液を室温に冷却し、そのゴムが溶解するまでジクロロメタン及びメタノールを添加した。黒色粉末を濾別し、濾液を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を酢酸エチル/ペンタン (1/10, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (2.3 g) を得た。

R_f 0.25 (酢酸エチル/ペンタン, 1/10, v/v)。

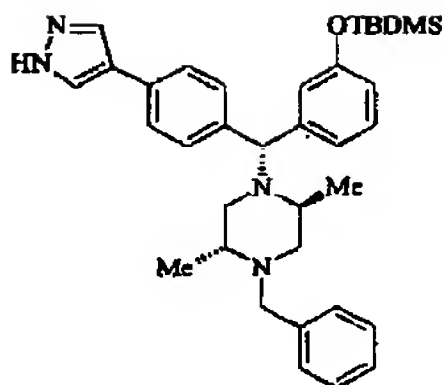
δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.90 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.40-7.10 (25H, m), 6.80 (1H, d), 6.65 (2H, d), 5.05 (1H, s), 3.85 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, d), 0.97 (9H, s), 0.20 (6H, s)。

調製48

(2R, 5S)-1-ベンジル-4-(R)-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)-1-[4-(1H-ピラゾル-4-イル)フェニル]メチル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン

【0419】

【化161】



【0420】ジクロロメタン（20m l）中の調製47の化合物（2.5g）の溶液にジエチルエーテル（9.9m l）中の1M HClを0℃、窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を10℃で1時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ入れ、その生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥（MgSO₄）させて減圧下で蒸発させ、その粗製生成物を（酢酸エチル／ペンタン、1／1、v／v）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油（0.8g）として得た。

R_f 0.2 (酢酸エチル／ペンタン、1／1、v／v)

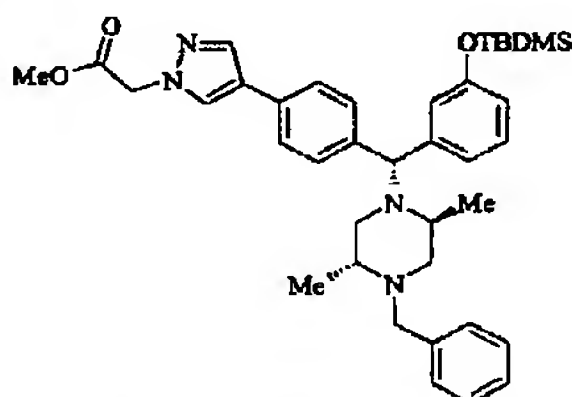
δ_{H} (300MHz、 CDCl_3) : 7.85 (2H、s)、7.42 (4H、s)、7.35–7.10 (6H、m)、6.82 (1H、d)、6.75 (2H、d)、5.05 (1H、s)、3.90 (1H、d)、3.23 (1H、d)、2.80–2.50 (4H、m)、2.05 (2H、m)、1.10 (6H、d)、0.95 (9H、s)、0.20 (6H、s)。

調製49

2-(4-(4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)酢酸メチル

【0421】

【化1 6 2】



【0422】上記式の化合物を、実施例7に記載されるものに類似する方法により、調製48の化合物及びブromo酢酸メチルを用いて調製した。その粗製生成物を（ジクロロメタン／メタノール、95／5、v／v）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物（155mg）を得た。

R_f 0.2 (ジクロロメタン/メタノール、95/5、v/v)。

 δ_{H} (300MHz、CDCl₃) : 7.80 (1H、s)、7.70

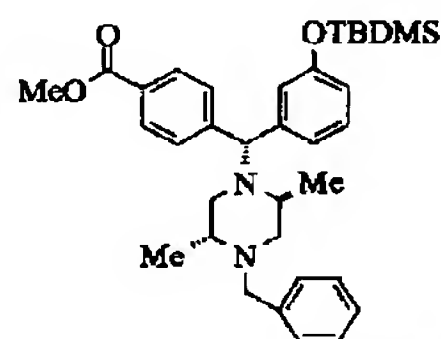
(1H、s)、7.40 (4H、m)、7.35—7.10 (6H、m)、6.80 (1H、d)、6.70 (2H、d)、5.05 (1H、s)、3.95 (1H、d)、3.80 (3H、s)、3.25 (1H、s)、2.80—2.50 (4H、m)、2.05 (2H、m)、1.65 (1H、m)、1.40 (1H、m)、1.10 (6H、d)、0.95 (9H、s)、0.20 (6H、s)。

調製 50

4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]安息香酸メチル

【0423】

【化163】



【0424】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、4-カルボメトキシベンズアルデヒド (2.41 g)、ベンゾトリアゾール (1.75 g)、調製3の化合物 (3.00 g) 及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルフェニルマグネシウムを用いて調製し、表題の化合物を黄色油 (898 mg) として得た。

R_f 0.73 (ジクロロメタン/ジエチルエーテル、95/5、v/v)。

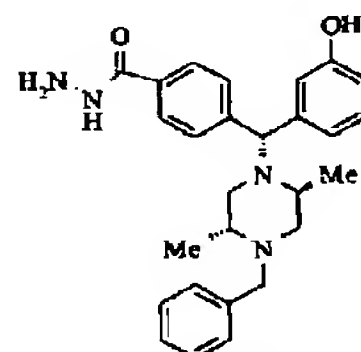
 $m/z : 559 (MH^+)$

調製 5 1

4-[(R) -1-[(2S, 5R) -4-ベンジル-
2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] -
1-(3-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゼン-1
-カルボヒドラジド

【0425】

【化164】



【0426】ヒドラジン水和物(1.0m l)をメタノール(10m l)中の調製50の化合物(557m g)の溶液に添加した。生じた溶液を40時間還流し、その反応混合物を酢酸エチル／水の間で分配して有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄してM g SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を酢酸エチル／ペンタン(75／25-90／10、v／v)で溶出するシリカゲルでのカラ

ムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を白色泡状物質 (240mg) として得た。

R_f 0.43 (酢酸エチル)

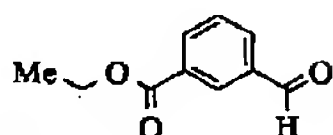
m/z : 445 (MH^+)

調製52

3-ホルミル安息香酸メチル

【0427】

【化165】



【0428】炭酸カリウム (6.84g) をアセトニトリル (100ml) 中の3ホルミル安息香酸 (5.00g)、ヨウ化エチル (5.15g) の溶液に添加した。この反応混合物を18時間還流し、その混合物を冷却した後に酢酸エチルと水とに分配し、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題の化合物を黄色油 (4.84g) として得た。

R_f 0.46 (ジクロロメタン)。

m/z : 196 (MNH_4^+)。

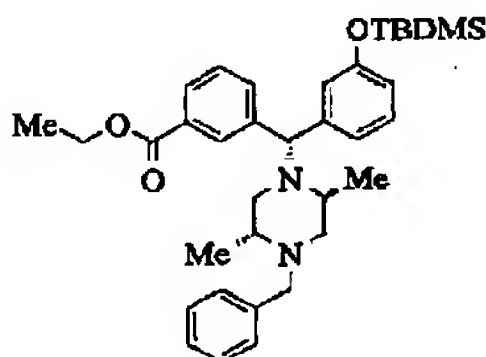
δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 10.09 (1H, s)、8.53 (1H, d)、8.31 (1H, d)、8.08 (1H, d)、7.63 (1H, d, d)、4.43 (2H, q)、1.43 (3H, t)。

調製53

3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシフェニル)メチル]安息香酸エチル

【0429】

【化166】



【0430】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製52の化合物、調製3の化合物、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。この粗製生成物をジクロロメタン/ジエチルエーテル (95/5, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を褐色油 (5.509g) として得た。

R_f 0.52 (ジクロロメタン/ジエチルエーテル、95/5, v/v)。

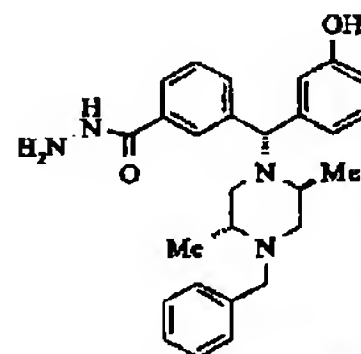
m/z : 573 (MH^+)。

調製54

3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゼン-1-カルボヒドラジド

【0431】

【化167】



【0432】上記式の化合物を、調製51に記載されるものに類似する方法により、調製53の化合物及びヒドラジン水和物を用いて調製し、表題の化合物を油 (768mg) として得た。

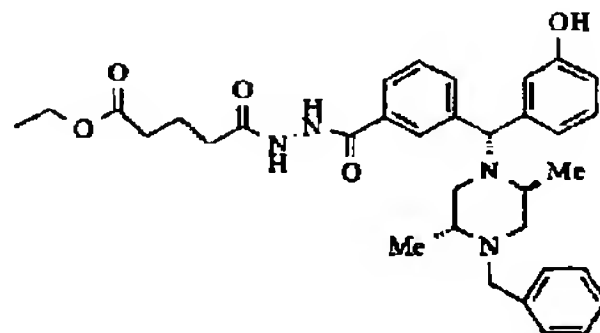
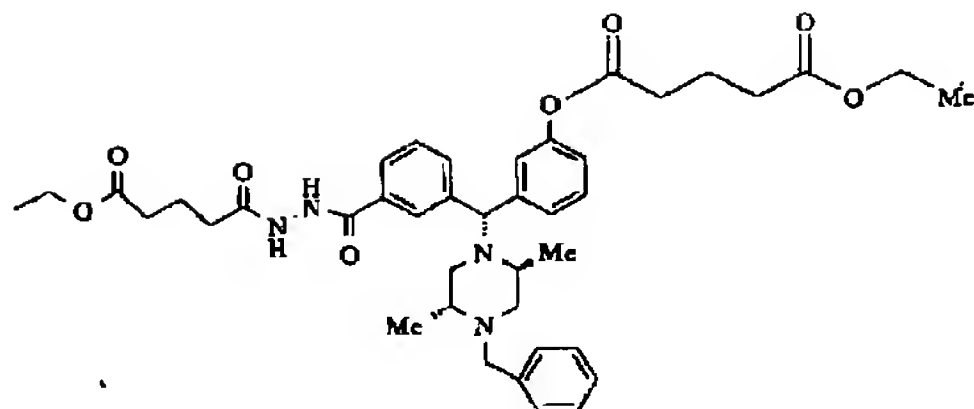
R_f 0.46 (酢酸エチル)。

m/z : 445 (MH^+)。

調製55

【0433】

【化168】



【0434】塩化4-エトキシカルボニルブタノール (729mg) をジクロロメタン (10ml) 中の調製54の化合物 (726mg) 及びトリエチルアミン (0.91ml) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチル/水の間で分配し、有機相を分離して塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を酢酸エチル/ヘキサン (1/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記化合物の混合物を油 (481mg) として得た。

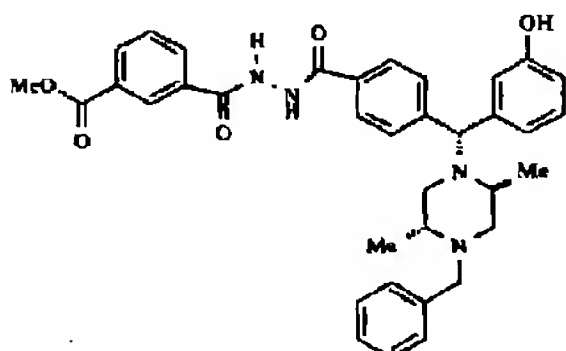
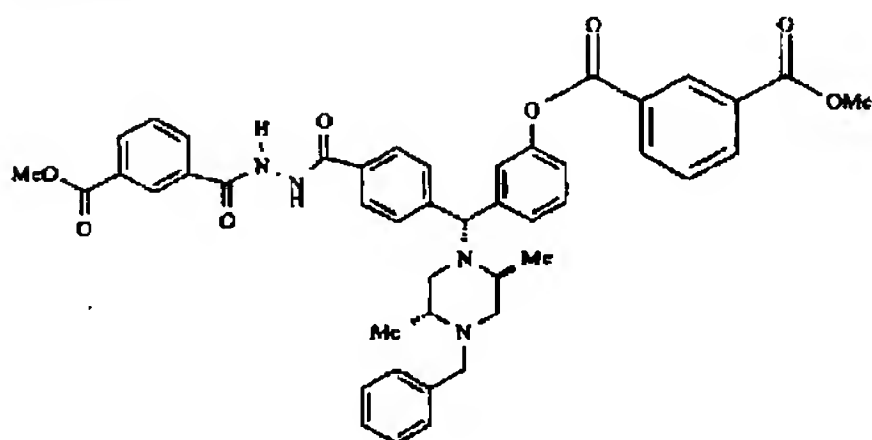
R_f 0.79 (酢酸エチル)。

m/z : 729 (MH^+)。

調製56

【0435】

【化169】



【0436】上記式の化合物を、調製55に記載されるものに類似する方法により、調製51の化合物及び塩化3-カルボキシメチルベンゾイル [Gazz. Chim. Ital, 117(9), 529-31, (1987)] から調製した。その粗製生成物を酢酸エチル/ペンタン (25/75-1/1, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記化合物の混合物を白色固体 (159mg) として得た。

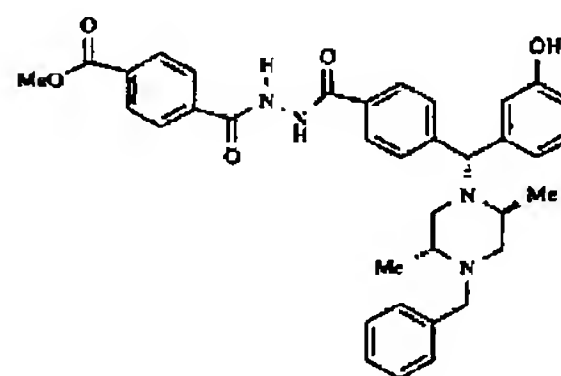
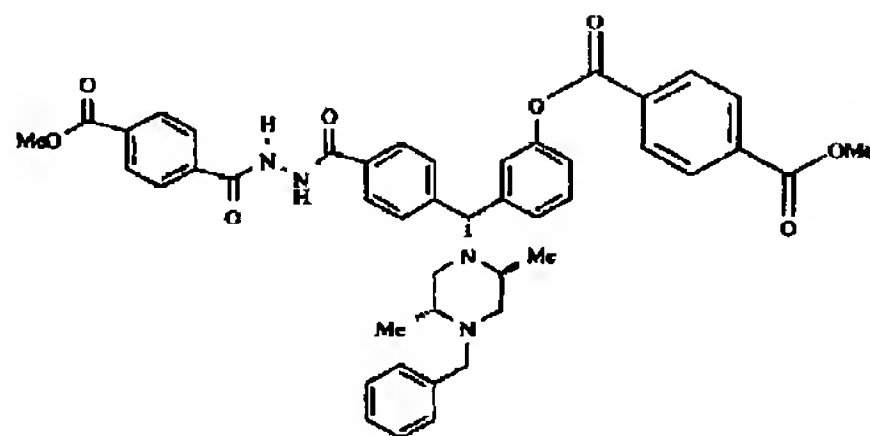
R_f 0.38 (エーテル)。

m/z : 769 (MH^+)。

調製57

【0437】

【化170】



【0438】ジクロロメタン (5ml) 中の調製51の化合物 (200mg) の溶液にテレフタル酸モノメチル (8

9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (73mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (104mg) 及びN-メチルモルホリン (0.17ml) を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチル/水の間で分配し、有機層を分離して飽和重炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を酢酸エチル/ペンタン (1/1、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記化合物の混合物を白色固体 (259mg) として得た。

R_f 0.40 (ジエチルエーテル)。

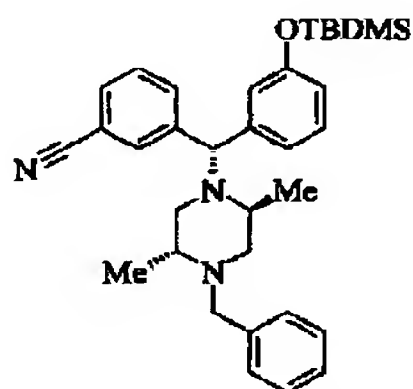
m/z : 607 (MH^+)。

調製58

3-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル

【0439】

【化171】



【0440】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、3-シアノベンズアルデヒド、調製3の化合物、ベンゾトリアゾール、及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール (95/5、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (5.4g) を得た。

R_f 0.24 (ヘキサン/イソプロパノール/水酸化アンモニウム、98/2/0.2、v/v)。

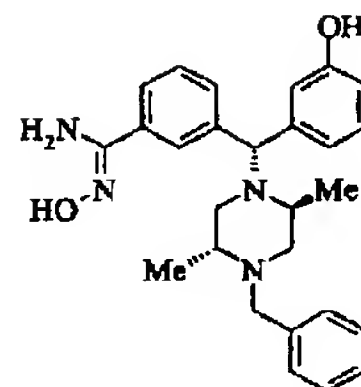
m/z : 526 (MH^+)

δ_H (300MHz、 CDCl_3) : 7.80 (1H, s)、7.62 (1H, d)、7.50 (1H, d)、7.38 (1H, t)、7.20 (6H, m)、6.80 (2H, m)、6.60 (1H, s)、5.10 (1H, s)、3.85 (1H, d)、3.20 (1H, d)、2.60 (4H, m)、1.90 (2H, m)、1.06 (6H, m)、0.95 (9H, s)、0.18 (6H, s)。

調製59

【0441】

【化172】



【0442】上記式の化合物を、調製19に記載されるものに類似する方法により、調製58の化合物を用いて調製した。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム (97/3/1、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (687mg) を得た。

R_f 0.22 (ジクロロメタン/メタノール、95/5、v/v)。

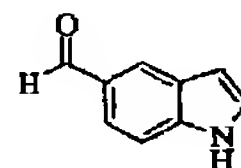
m/z : 446 (MH^+)

調製60

1H-インドール-5-カルバルデヒド

【0443】

【化173】



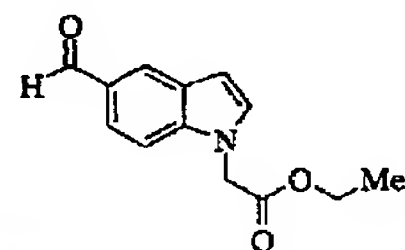
【0444】5-ブロモインドール (5.0g) をジエチルエーテル (100ml) 中の水素化カリウム (2.92g) の攪拌懸濁液に0℃で添加した。この反応混合物を15分間攪拌し、30分後にジメチルホルムアミド (10ml) を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、氷冷1N HCl に注ぎ入れ、層を分離して水層を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール (97/3、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体 (1.8g) を得た。

調製61

2-(5-ホルミル-1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル

【0445】

【化174】



【0446】炭酸ナトリウム (7.84g) をメチルエチルケトン (50ml) 中の調製60の化合物 (1.65g) 及びブロモ酢酸エチル (1.5ml) の溶液に添加した。この

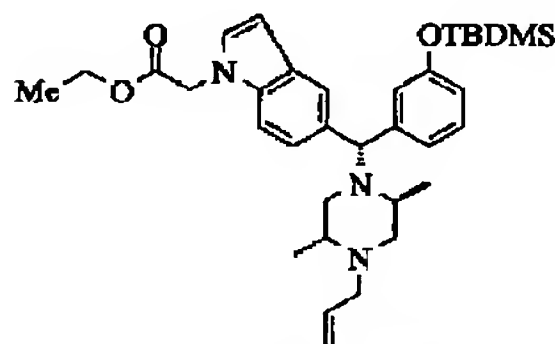
反応混合物を還流温度に加熱して18時間攪拌した後、冷却したその混合物を濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させて表題の化合物を白色固体 (2.117 g) として得た。
 m/z : 233 (MH^+)。

調製62

2- { 5- [(R) - 1- [(2S, 5R) - 4-アリル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] - 1- (3- { [1- (tert-ブチル) - 1, 1-ジメチルシリル] オキシ} フェニル) メチル] - 1H-インドル-1-イル} 酢酸エチル

【0447】

【化175】



【0448】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製61の化合物、(一)-(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール (98/2, v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (650 mg) を得た。

R_f 0.7 (ジクロロメタン/メタノール, 96/4, v/v)。

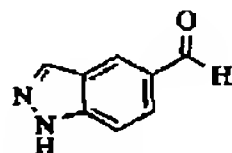
m/z : 576 (MH^+)。

調製63

1H-インダゾル-5-カルバルデヒド

【0449】

【化176】



【0450】5-シアノインダゾール (2.32 g) [Hailley etc Synthetic communications, (1997), 27(7), 119-1207] を水 (16.7 ml)、氷酢酸 (16.7 ml) 及びピリジン (33.4 ml) の混合液に窒素雰囲気下で溶解した。リン酸水素ナトリウム (4.64 g)、次いでラネーニッケル/水 (2 g/ml) をこの混合物に添加した。この反応混合物を50℃に5時間加熱した後、室温に冷却し、18時間攪拌した。その後、触媒を濾別してピリジン及び水で洗浄した。この溶液のpHを炭酸ナトリウムで9.0に調整し、その生成物を酢酸エチル (×2) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製固体をトルエンで洗浄することにより精製

し、表題の化合物をベージュ色の固体 (2.36 g) として得た。

R_f 0.15 (ジクロロメタン/ジエチルエーテル, 95/5, v/v)。

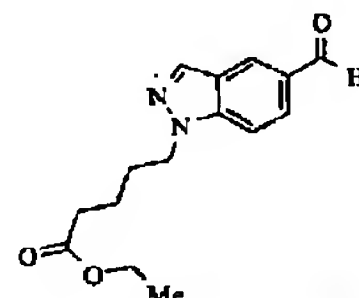
δ_H (300MHz, CDCl₃) : 10.35 (1H, bs), 10.03 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.57 (1H, d)。

調製64

5- (5-ホルミル-1H-インダゾル-1-イル) ペンタン酸エチル

【0451】

【化177】



【0452】上記式の化合物を、調製61に記載されるものに類似する方法により、調製61の化合物及び5-ブロモ吉草酸エチルを用いて調製した。その粗製生成物を酢酸エチル/ヘキサン (35/50-60/40) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して表題の化合物を油として得、それを静置することで結晶化させた (1.037 g)。

R_f 0.47 (酢酸エチル/ヘキサン, 1/1, v/v)。

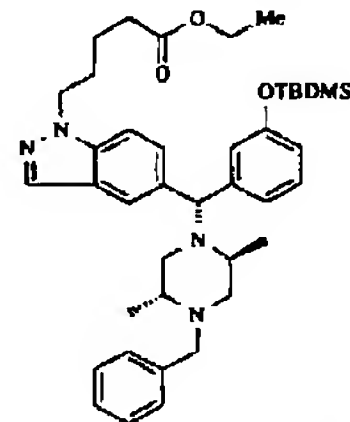
m/z : 275 (MH^+)。

調製65

5- { 5- [(R) - 1- [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] - 1- (3- { [1- (tert-ブチル) - 1, 1-ジメチルシリル] オキシ} フェニル) メチル] - 1H-インドル-1-イル} ペンタン酸エチル

【0453】

【化178】



【0454】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製64の化合物、(一)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物をヘキサン/イソプロパノール

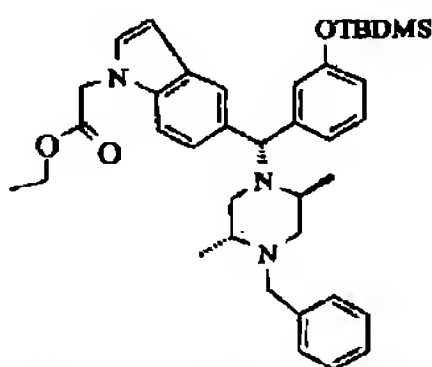
／0.88水酸化アンモニウム (95/5/0.25、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油 (949mg) として得た。
 R_f 0.23 (ジクロロメタン/メタノール、98/2)。
 m/z : 466 (MH^+)。

調製66

2- {5- [(R)-1- [(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3- { [1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシ} フェニル) メチル]-1H-インドール-1-イル} 酢酸エチル

【0455】

【化179】



【0456】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製61の化合物、(–)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物をヘキサン/イソプロパノール／0.88水酸化アンモニウム (95/5/0.25、v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (1.17g) を得た。

R_f 0.38 (ヘキサン/イソプロパノール／0.88水酸化アンモニウム、95/5/0.5、v/v)。

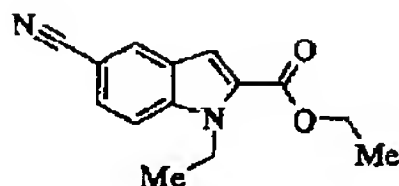
m/z : 626 (MH^+)。

調製67

5-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

【0457】

【化180】



【0458】2エチルカルボキシー-5-シアノインドール (497mg) [Liebigs Ann Chem, (3), 438-55 (1986)] 及び炭酸カリウム (960mg) をアセトニトリル (25ml) 中で混合し、プロモエタン (191μl) を添加した。この反応混合物を80℃、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。ヨードエタン (200μl) を添加し、その反応混合物を60℃に18時間加熱した後、酢酸エチル (100ml) で希釈して水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をヘキサン/イソプ

ロパノール／0.88水酸化アンモニウム (95/5/0.25、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を白色固体 (455mg) として得た。

R_f 0.59 (ヘキサン/イソプロパノール／0.88水酸化アンモニウム、90/10/0.75、v/v)。

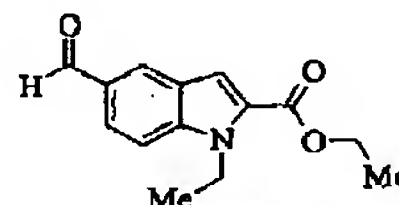
m/z : 243 (MH^+)。

調製68

1-エチル-5-ホルミル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

【0459】

【化181】



【0460】上記式の化合物を、調製63に記載されるものに類似する方法により、調製67の生成物及びラネーニッケルから調製した。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール (95/5、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を油 (367mg) として得た。

R_f 0.48 (ジクロロメタン/ジエチルエーテル、98/2、v/v)。

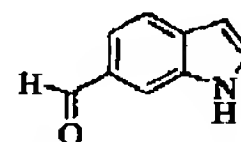
m/z : 246 (MH^+)。

調製69

1H-インドール-6-カルバルデヒド

【0461】

【化182】



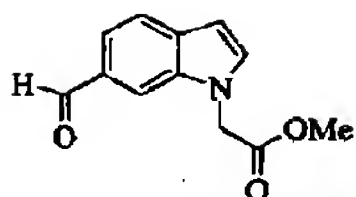
【0462】ヘキサメチルジシラザンカリウム (トルエン中に0.5M) (56ml) をジエチルエーテル (50ml) 中の6-ブロモインドール (5.0g) の氷冷溶液に滴下により添加した。この反応混合物を室温に30分間暖めた後、-78℃に冷却した。 $tBuLi$ (1.7M) (31.5ml) を-65℃未満の温度を維持しながらこの混合物に添加し、-78℃でさらに30分間攪拌した後、ジエチルエーテル (10ml) 中のDMF (6ml) の溶液を添加した。その反応混合物を室温に暖めて氷冷2N HClで反応を停止させた後、その生成物をジエチルエーテル (×3) に抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をジクロロメタン/メタノール (97/3、v/v) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を固体 (1.49g) として得た。

調製70

2-(6-ホルミル-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル

【0463】

【化183】



【0464】上記式の化合物を、調製61に記載されるものに類似する方法により、調製69の化合物及びプロモ酢酸メチルから調製した。その粗製生成物をジエチルエーテル/ペンタン(1/1-75/25、v/v)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物(620mg)を得た。

m/z : 218 (MH⁺)。

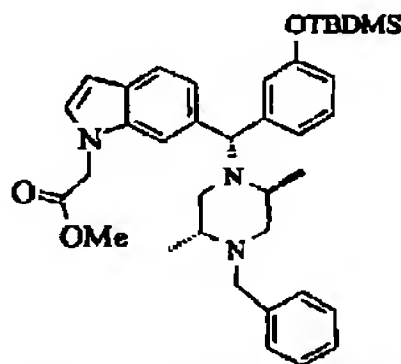
δ (CDCl₃) : 10.2 (1H, s)、7.80 (1H, s)、7.70 (1H, d)、7.62 (1H, d)、7.30 (1H, d)、6.62 (1H, d)、4.92 (2H, s)、3.76 (3H, s)。

調製71

2- { 6- [(R) - 1- [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] - 1- (3- { [1- (tert-ブチル) - 1, 1-ジメチルシリル] オキシ} フェニル) メチル] - 1H-インドル-1-イル} 酢酸メチル

【0465】

【化184】



【0466】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製70の生成物、(-)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物をペンタン/酢酸エチル(95/5-85/15、v/v)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物(468mg)を得た。

R_f 0.3 (ジクロロメタン/メタノール、95/5、v/v)。

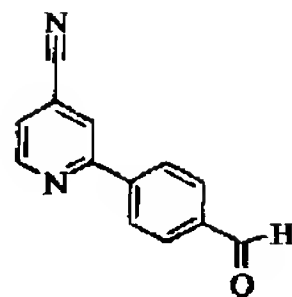
m/z : 612 (MH⁺)。

調製72

シアン化2-(4-ホルミルフェニル)-4-ピリジル

【0467】

【化185】



【0468】ベンズアルデヒド-4-ボロン酸(1.36g)、2-ブromo-4-シアノピリジン(1.5g)、フッ化セシウム(2.72g)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(285mg)をジメチルエチレングリコール(30ml)中で一緒に混合した。この反応混合物を窒素雰囲気下で16時間還流した後、冷却したその混合物をジエチルエーテル(40ml)で希釈して水(40ml)で洗浄し、有機層を分離して飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をジクロロメタン/ジエチルエーテル(97.5/2.5、v/v)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物(0.81g)を得た。R_f 0.3 (ジクロロメタン/ジエチルエーテル、97.5/2.5、v/v)。

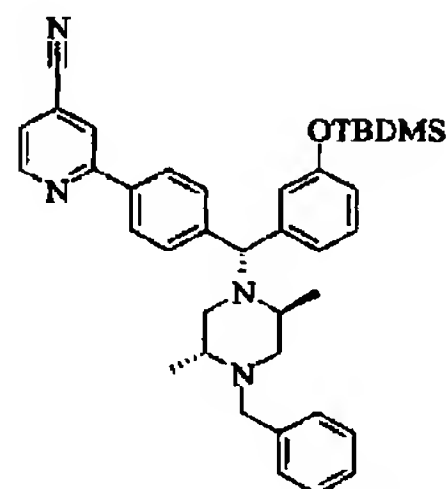
δ_H (400MHz、CDCl₃) : 10.15 (1H, s)、8.95 (1H, d)、8.20 (2H, d)、8.05 (3H, m)、7.55 (1H, d)。

調製73

シアン化2- { 4- [(R) - 1- [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル] - 1- (3- { [1- (tert-ブチル) - 1, 1-ジメチルシリル] オキシ} フェニル) メチル] フェニル} - 4-ピリジル

【0469】

【化186】



【0470】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製72の化合物、(-)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン、ベンゾトリアゾール及び臭化3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニルマグネシウムを用いて調製した。その粗製生成物を酢酸エチル/ペンタン(1/4、v/v)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物(0.47g)を得た。

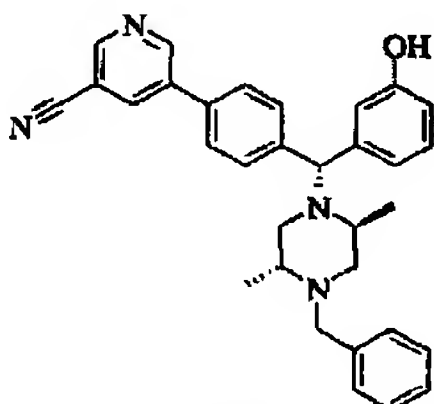
δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.90 (1H, d), 7.95 (3H, d), 7.60 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.30-7.15 (5H, m), 6.85 (1H, d), 6.80-6.70 (2H, m), 5.15 (1H, s), 3.95 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.15 (6H, t), 1.00 (9H, s), 0.20 (6H, s)。

調製74

シアニ化5-[4-[(R)-1-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルヘキサヒドロピラジン-1-イル]-1-(3-{[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル]-3-ピリジル

【0471】

【化187】



【0472】3-シアノ-5-(トリブチルスズ)ピリジン [A.D. Brownら、PCT国際出願、WO 9321178の方法によって調製] (684mg)、10%パラジウム付着木炭 (20mg)、トリフェニルアルシン (98mg)、ヨウ化銅 (29mg) 及び調製44からの化合物 (1.09g) をアセトニトリル (25ml) 中で一緒に混合した。この反応混合物を還流温度に36時間加熱した後、冷却してフッ化テトラエチルアンモニウム (888mg) を添加した。この反応混合物を20分間攪拌した後、フッ化カリウム水溶液 (20ml) を添加した。30分間攪拌した後、有機層を分離し、アルボセル (登録商標) の栓を通して濾過して、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を EtOAc/ヘキサン (1/2, v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 (0.73g) を得た。

R_f 0.3 (酢酸エチル/ヘキサン, 2/1, v/v)。

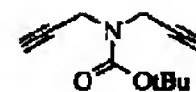
δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 9.05 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.60 (3H, m), 5.10 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, 2x d)。

調製75

ジ(2-プロピニル)カルバミン酸tert-ブチル

【0473】

【化188】



【0474】ジクロロメタン (50ml) 中のジカルボン酸ジ-tert-ブチル (49.21g) の溶液をジクロロメタン (150ml) 中のジプロパルギルアミン (20g) 及びトリエチルアミン (26g) の氷冷溶液に滴下により添加した。この反応混合物を室温まで暖め、一晩攪拌した。その反応混合物を水 (200ml)、飽和食塩水で3回洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させて乾燥させて、表題の化合物を褐色固体、42.60gとして得た。この化合物をさらに精製することなく用いた。

m/z : 211 (MNH_4^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 4.20 (4H, br s), 2.25 (2H, m), 1.50 (9H, s)。

調製76

5-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

【0475】

【化189】



【0476】プロパルギルアルコール (8.49g) を、シリッジにより、エタノール (160ml) 中の調製75の化合物 (7.32g) の氷冷溶液に添加した。ウィルキンソン触媒 (1.06g) を一度に添加し、生じた混合物を攪拌して室温まで一晩暖めた。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残滓をシリカゲル (酢酸エチル: ペンタン, 1:2) で精製して表題の化合物5.79gをクリーム色の固体として得た。

m/z : 250 (MH^+)

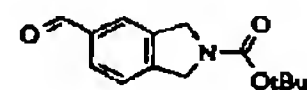
R_f : 0.29 (酢酸エチル: ペンタン; 1:2)

調製77

5-ホルミル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

【0477】

【化190】



【0478】乾燥DMF (80ml) 中の調製76の化合物の溶液に重炭酸ナトリウム (4g)、4-ヨードトルエン (4.2g) 及び塩化テトラエチルアンモニウム (5.3g) を連続的に添加した。この溶液を3回脱気して酢酸パラジウム (II) (4.3g) を添加し、その混合物をさらに2回脱気した。この極めて暗色の溶液を100°C、窒素の下で20時間加熱した。冷却したその溶液を2N HClと酢酸エチルとに分配した。有機物を分離して水 (4x) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させて真空中で蒸発させた。その残滓をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより勾配溶出 (酢酸エチル: ペンタン; 4:1ないし1:1) を用いて精製し、褐色固体を得た。この固体

をジイソプロピルエーテルと共に摩砕し、表題の化合物をオフホワイトの固体、2.43 gとして得た。

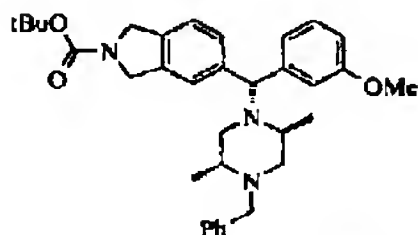
δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 10.00 (1H, s)、7.85–7.70 (2H, m)、7.46–7.35 (1H, m)、4.80–4.70 (4H, m)、1.52 (9H, s)。

調製78

5-[(R) - [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

【0479】

【化191】



【0480】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製77の化合物 (mg)、ベンゾトリアゾール (409mg)、(-) - (2R, 5S) - 1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン (702mg)、及び3-ブロモアニソール (1.28g) から調製したグリニヤール試薬を用いて調製した。

収量: 941mg

R_f : 0.52 (ジエチルエーテル: ペンタン; 1: 1)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.40–7.05 (9H, m)、6.85–6.75 (3H, m)、5.04 (1H, br s)、4.62 (4H, m)、3.87 (1H, s)、3.77 (3H, s)、3.23 (1H, m)、2.75–2.55 (4H, m)、2.02 (2H, m)、1.50 (9H, s)、1.08 (6H, m)。

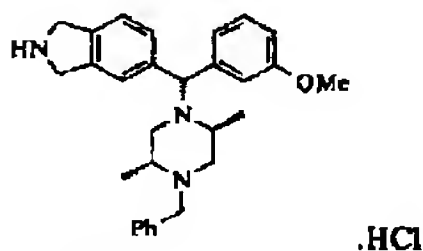
$[a]_D -6.2^\circ$ (c=0.1, メタノール)

調製79

塩酸5-[(R) - [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル] イソインドリン

【0481】

【化192】



【0482】塩化水素を、ジクロロメタン (40m l) 中の調製78の化合物 (871mg) 及びアニソール (0.8m l) の氷冷溶液を通して、飽和が達成されるまで泡立てた。この氷冷溶液をさらに30分間攪拌した後、蒸発させて乾燥させ、表題の化合物とアニソールとの混合物1.573gをクリーム色の固体として得た。この物質をさらに精製することなく次の反応に用いた。

R_f : 0.42 (ジクロロメタン: メタノール: 水酸化アンモニウム; 90: 10: 1)

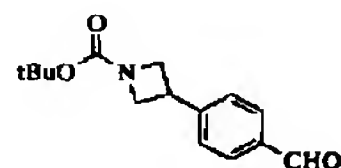
m/z: 442 (MH^+)

調製80

3-(4-ホルミルフェニル) - 1-アゼチジンカルボン酸tert-ブチル

【0483】

【化193】



【0484】亜鉛ダスト (253mg) を窒素の下で一晩攪拌した。これに、DMF (5m l) 及びDMF (1m l) に溶解したジブロモメタン (55mg) を添加し、その混合物を $\sim 70^\circ C$ に暖めた。この反応混合物を室温に冷却し、DMF (1m l) 中のクロロトリメチルシラン (32mg) を添加して室温で15分間攪拌した。これに、DMF (5m l) 中の2-ヨード-N-Boc-アゼチジン (Billotte, S., Synlett, 1998, 379-380) (1.04g) を添加した。この反応混合物を $40^\circ C$ に暖めて30分間超音波処理し、その間に亜鉛粉末が溶解して混濁溶液が残った。この亜鉛酸塩溶液に4-ヨードベンズアルデヒド (調製43) (DMF 5m l 中に851mg)、トリ-2-フリルホスフィン (DMF 1m l 中に35mg) 及びPd(d b q)₂ (DMF 1m l 中に42m l) を添加した。生じた混合物を $60-70^\circ C$ で4時間加熱し、室温に冷却して塩化アンモニウム溶液とジエチルエーテルとの分配し、水層をジエチルエーテル (3 \times) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で蒸発させてシリカゲル (ペンタン: 酢酸エチル; 4: 1) で精製し、表題の化合物を可動性油、626mgとして得た。

m/z: 262 (MH^+)

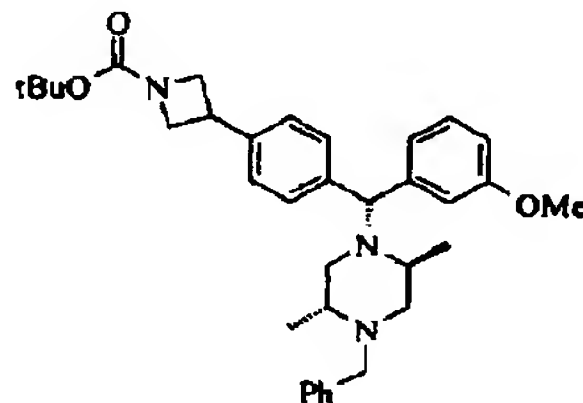
R_f : 0.19 (ペンタン: 酢酸エチル; 4: 1)

調製81

3-{4-[(R) - [(2S, 5R) - 4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル] フェニル} - 1-アゼチジンカルボン酸tert-ブチル

【0485】

【化194】



【0486】上記式の化合物を、調製4に記載されるものに類似する方法により、調製80の化合物(610mg)、ベンゾトリアゾール(278mg)、(R)-1-ベンジル-2,5-ジメチルピペラジン(477mg)、及び3-ブロモアニソールから調製したグリニヤール試薬(873mg)を用いて調製した。

収量: 925mg

m/z: 556 (MH⁺)。

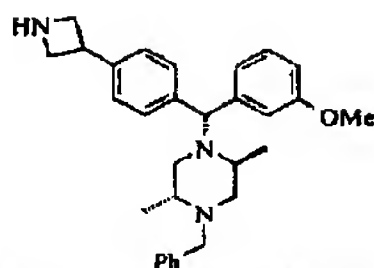
R_f: 0.50 (ペンタン: イソプロパノール: 水酸化アンモニウム; 90:10:0.75)

調製82

(2S, 5R)-1-[(R)-[4-(3-アゼチジニル)フェニル(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ベンジル-2,5-ジメチルピペラジン]

【0487】

【化195】



【0488】過剰のトリフルオロ酢酸(12mL)を乾燥ジエチルエーテル(35mL)中の調製81の化合物(920mg)の氷冷溶液に添加した。この反応物を蒸発させて乾燥させ、ジクロロメタンに溶解して2N水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で蒸発させて乾燥させ、表題の化合物715mgを得、これをさらに精製することなく用いた。

m/z: 456 (MH⁺)

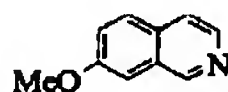
R_f: 0.06 (ペンタン: イソプロパノール: 水酸化アンモニウム; 80:20:1.5) δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.39 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.80 (3H, m), 5.08 (1H, s), 4.00-3.77 (9H, m), 3.22 (1H, d), 2.65 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.75 (1H, br s), 1.09 (6H, d)。

調製83

7-イソキノリニルメチルエーテル

【0489】

【化196】



【0490】無水トリフルオロ酢酸(40mL)中のBF₃·AcOH複合体(33.78g, 0.180mol)の溶液に、0℃で、無水トリフルオロ酢酸(40mL)中の3-メトキシベンズアルデヒド及びアミノエタナールジエチルアセタールから調製したイミン(Tetrahedron, 1971, 27, 1253)(15.06g, 0.0599mol)の溶液を、10℃未満の温度を維持しながら添加した。48時間後、この混合物を氷水(300mL)に注ぎ入れ、その溶液を濃水酸化アン

モニウムで塩基性化してジクロロメタンで抽出した。次に、有機相を塩酸水溶液(5N, 2×400mL)で抽出した。合わせた水相を濃水酸化アンモニウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。その有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、その残滓をシリカゲルを用いて98:2ないし95:5ジクロロメタン:メタノールの溶媒勾配で溶出して精製し、表題の化合物(6.85g, 72%)を得た。

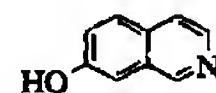
δ_H (400MHz, CDCl₃): 3.96 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.42 (1H, d), 9.16 (1H, s)。

調製84

7-イソキノリノール

【0491】

【化197】



【0492】48%臭化水素酸(100mL)中の調製83の化合物(10.16g, 0.0638mol)の溶液を還流下で17時間加熱した。この反応物を室温に冷却して水(150mL)で希釈し、その溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中性にした。形成したクリーム色の沈殿を真空下で濾過し、乾燥させて表題の化合物(5.95g)を得た。

MS m/z 146 (MH⁺)。

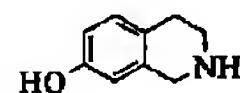
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ=7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.25 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.06 (1H, br)。

調製85

1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリノール

【0493】

【化198】



【0494】氷酢酸(100mL)中の調製84の化合物(10g)の溶液に酸化白金(0.5g)を添加し、その混合物を40p.s.i.の水素雰囲気下に16時間放置した。その粗製混合物をセライトの短パッドを通して濾過し、エタノールで溶出し、その濾液を減圧下で蒸発させて表題の化合物(10.27g)を得、それをさらに精製することなく用いた。

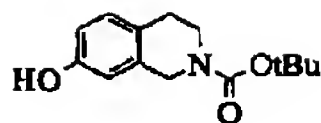
¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.90 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.86 (1H, d)。

調製86

7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0495】

【化199】



【0496】水(200m l)及びテトラヒドロフラン(500m l)中の調製85の化合物(51.4g)の攪拌溶液にトリエチルアミン(48m l)、次いでtert-ブチルジカルボネート(75.3g)を添加した。16時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)させて濾過し、減圧下で溶媒を除去して表題の化合物(78.55g、91%)を得、それをさらに精製することなく用いた。

MS m/z 250 (MH)⁺。

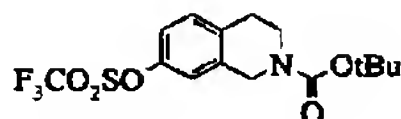
¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.50 (9H, s)、2.74 (2H, t)、3.62 (2H, t)、4.52 (2H, s)、6.58-6.71 (2H, m)、6.98 (1H, d)。

調製87

7-〔〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕オキシ〕-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0497】

【化200】



【0498】ジクロロメタン(50m l)中の調製86の化合物(3g)の溶液にトリエチルアミン(1.7m l)及びN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(4.51g)を添加し、その溶液を室温で48時間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させて乾燥させ、その残滓を、シリカゲルを用いて85:15ないし5:1ヘキサン:酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、表題の化合物(3.5g、76%)を得た。

MS m/z 382 (MH)⁺。

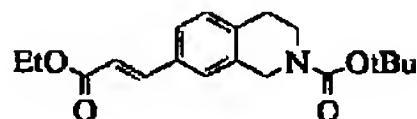
¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.50 (9H, s)、2.83 (2H, t)、3.65 (2H, t)、4.59 (2H, s)、7.00-7.10 (2H, m)、7.21 (1H, d)。

調製88

7-〔(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル〕-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0499】

【化201】



【0500】アセトニトリル(250m l)中の調製87の化合物(22.6g)の溶液にアクリル酸エチル(8.35m l)、酢酸パラジウム(0.8g)、トリ-*o*-トリルホスフィン(2.34g)及びトリエチルアミン(16.5m l)を添加した。この溶液を脱気し、還流温度で16時間加熱

した。この反応物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して減圧下で溶媒を除去した。その残滓を、シリカゲルを用いて1:9ないし1:3酢酸エチル:ヘキサンの溶媒勾配で溶出して精製し、表題の化合物(8.56g)を得た。

MS m/z 332 (MH)⁺。

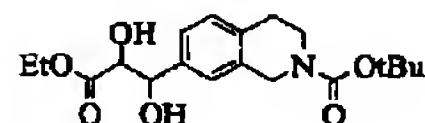
¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.33 (3H, t)、1.50 (9H, s)、2.84 (2H, t)、3.64 (2H, t)、4.25 (2H, q)、4.56 (2H, s)、6.40 (1H, d)、7.13 (1H, d)、7.25 (1H, s)、7.32 (1H, d)、7.62 (1H, d)。

調製89

7-(3-エトキシ-1,2-ジヒドロキシ-3-オキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0501】

【化202】



【0502】アセトン(100m l)及び水(20m l)中の調製88の化合物(14.43g)の溶液にN-メチルモルホリン-N-オキシド(7.65g)、次いで四酸化オスミウム(4.7m l、2.5重量%溶液)を添加した。16時間後、この反応物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥(MgSO₄)させて濾過し、減圧下で溶媒を除去した。その残滓を、シリカゲルを用いて1:2ないし2:3酢酸エチル:ヘキサンの溶媒勾配で溶出して精製し、表題の化合物(8.4g)を得た。

MS m/z 383 (MNH₄)⁺。

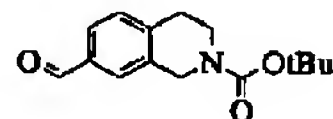
¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.30 (3H, t)、1.48 (9H, s)、2.68 (1H, d)、2.82 (2H, t)、3.09 (1H, d)、3.62 (2H, t)、4.23-4.37 (3H, m)、4.58 (1H, s)、4.98 (1H, d)、7.10-7.22 (3H, m)。

調製90

7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0503】

【化203】



【0504】ジエチルエーテル(200m l)及び水(150m l)中の調製89の化合物(5g)の溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(5.85g)を添加し、その反応物を室温で16時間攪拌した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)させて

ろ過し、減圧下で溶媒を除去して表題の化合物 (3.52 g、98%) を得、それをさらに精製することなく用いた。

MS m/z 262 (MH)⁺。

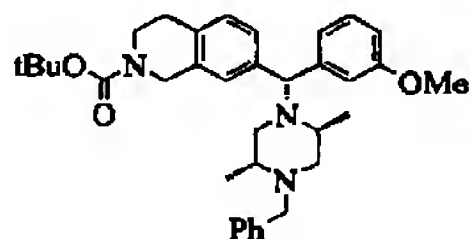
¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.47 (9H、s)、2.90 (2H、t)、3.66 (2H、t)、4.63 (2H、s)、7.29 (1H、d)、7.42 (1H、s)、7.47 (1H、d)、9.96 (1H、s)。

調製91

7-(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル]-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸tert-ブチル

【0505】

【化204】



【0506】トルエン (150ml) 中の調製90の化合物 (3.5g) の溶液に (-)-(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン (2.74g) 及びベンゾトリアゾール (1.6g) を添加し、その反応物をディーン・スターク条件下で3時間加熱した。この反応物を氷水浴において冷却し、2等量の (テトラヒドロフラン中で3-メトキシプロモベンゼン及びマグネシウムから調製した) 臭化3-メトキシフェニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液を添加した。この反応物を室温に暖め、90分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、その混合物を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させてろ過し、減圧下で溶媒を除去して粗製生成物を得、これを、シリカゲルを用いて1:4ないし1:1酢酸エチル:ヘキサンの溶媒勾配で溶出して精製し、表題の化合物 (2.55 g) を得た。

MS m/z 556 (MH)⁺。

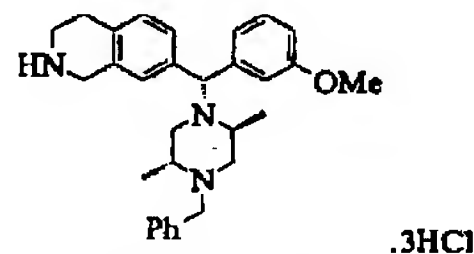
¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.10 (6H、m)、1.47 (9H、s)、1.96-2.05 (2H、m)、2.53-2.72 (4H、m)、2.79 (2H、t)、3.23 (1H、d)、3.62 (2H、t)、3.78 (3H、s)、3.86 (1H、d)、4.51 (2H、s)、5.00 (1H、s)、6.75-6.84 (3H、m)、7.03 (1H、d)、7.13-7.32 (8H、m)。

調製92

三塩酸7-(R)-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジニル] (3-メトキシフェニル) メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【0507】

【化205】



【0508】氷水浴において冷却した、ジクロロメタン (50ml) 中の調製91の化合物 (0.59g) の溶液に HCl ガスを泡立てた。15分後、ジエチルエーテル (50ml) を添加し、減圧下で溶媒を除去して表題の化合物 (0.587 g) を得、それをさらに精製することなく用いた。

MS m/z 456 (MH)⁺。

¹H-NMR (d₄-MeOH) : δ = 1.25 (3H、br)、1.53 (3H、br)、3.06-3.34 (9H、m)、3.50 (2H、t)、3.80 (3H、s)、4.17 (1H、d)、4.36 (2H、s)、7.23-7.58 (12H、m)。

単離組織研究

オピオイド活性を、単離したマウス輸精管 (MVD) 組織において研究した。これに関して、MVD (DCI 株、チャールズ・リバー (Charles River)、23-35 g) は、以下の組成 (mM) を有する Mg⁺⁺ 非含有クレブス緩衝液を収容する 15ml 臓器浴内に懸架した: NaCl、119; KCl、4.7; NaHCO₃、25; KH₂PO₄、1.2; CaCl₂、2.5 及びグルコース、11。この緩衝液には 95% O₂ 及び 5% CO₂ を吹き込んだ。組織は白金電極の間に懸架し、500mg の張力でアイソメトリック・トランスデューサに取り付け、過最大電圧が 1ミリ秒のパルス幅の 0.03Hz パルスで刺激した。300nM のミュー選択性アンタゴニスト CTOP の存在下における電気的に誘発する収縮の阻害に対する濃度-応答曲線の回帰分析により、IC₅₀ 値を決定した。この試験は δ アゴニズムの尺度である。

【0509】試験した本発明による化合物の各々は 7 ないし 11 の pIC₅₀ 値を有していた。変形は当業者に明らかである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

A61P 13/00
17/06

識別記号

F I

A61K 31/00

テマコード (参考)

613

617E

	19/02				6 1 9 A
	25/04				6 2 6
	29/00				6 2 9
	31/00				6 3 1 A
	37/06				6 3 7 D
	43/00				6 4 3 D
A 6 1 K	31/496			31/495	6 0 1
	31/4985				6 0 5
C 0 7 D	401/06	2 4 1		C 0 7 D 401/06	2 4 1
	401/10	2 4 1		401/10	2 4 1
	403/06	2 0 9		403/06	2 0 9
	403/10	2 0 5		403/10	2 0 5
		2 3 1			2 3 1
		2 4 1			2 4 1
	413/10	2 4 1		413/10	2 4 1
	417/10	2 4 1		417/10	2 4 1
	487/04	1 4 0		487/04	1 4 0

(72)発明者 ドナルド・スチュアート・ミドルトン
イギリス国ケント シーティー13・9エヌ
ジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・
ロード, セントラル・リサーチ, ファイザ
ー・リミテッド

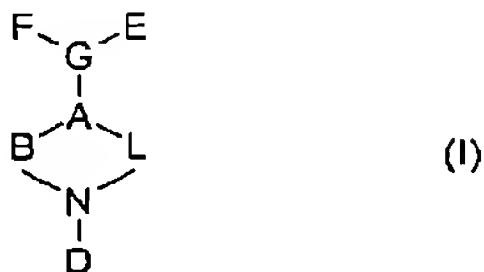
【 外国語明細書 】

Title of Invention

COMPOUNDS AS DELTA OPIOID AGONISTS

Claims

1. A compound of the formula (I)



wherein:

A is N or C-X

wherein X is H or C₁₋₄ alkyl;

G is C-Y

wherein Y is H or C₁₋₄ alkyl;

B is an optional C₁₋₆ hydrocarbyl group, optionally substituted;

L is an optional C₁₋₆ hydrocarbyl group, optionally substituted;

and wherein A, B, and L in combination with the N constitute a first ring structure which has from 5-7 atoms in the ring;

further wherein:

either D is H or a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group,

or D is a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group linked to B or L to form a second ring which includes the N of the first ring structure, which second ring structure is fused to the first ring structure and which second ring structure has from 5-7 atoms in the ring;

E is a phenyl group substituted by at least one or more of hydroxy, C₁₋₄ alkoxy or NH₂SO₂-C₁₋₄ alkylene;

F represents a combination of a phenyl group and a heterocyclic group, wherein

(i) the heterocyclic group is not a tetrazole,

(ii) the phenyl group is positioned intermediate G and the heterocyclic group,

(iii) the phenyl group is fused to the heterocyclic group or is linked directly to the heterocyclic group or is attached *via* a spacer group to the heterocyclic group, wherein the spacer group is any one of C₁₋₄ alkylene, carbonyl or SO₂, and

(iv) the heterocyclic group is substituted by at least one or more of: a -COOH group, a bio-isostere of a -COOH group, a biolabile ester derivative of a -COOH group, a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group comprising one or more -COOH groups, a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group comprising one or more bio-isosteres of a -COOH group, or a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group comprising one or more biolabile ester derivatives of a -COOH group,

or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable solvate of the compound or salt.

2. A compound, salt or solvate according to claim 1 wherein G is CH.

3. A compound, salt or solvate according to claim 1 or claim 2 wherein B is present.

4. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein the hydrocarbyl group substituted on the heterocyclic group F and the hydrocarbyl group D are any one of an alkyl group, an alkylene group, an alkenylene group, an alkenyl group, an alkynylene group, or an aryl group, including combinations thereof which groups may optionally contain one or more heteroatoms or groups, and may further comprise substituents on the chain or rings.
5. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein D is H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or aryl-(C₁-C₄)alkyl.
6. A compound, salt or solvate according to claim 5 wherein D is H, C₁-C₃ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, or phenyl-(C₁-C₃)alkyl.
7. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein the heterocyclic group of group F is a heteroaromatic ring selected from the group consisting of thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridazinyl, imidazolyl, furyl, thienyl, pyrrollyl, triazinyl, oxazinyl, isooxazinyl, oxathiazinyl, furanyl, thiophenyl, isoxazolyl and isothiazolyl.
8. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 7 wherein the heterocyclic group of group F is a 4, 5 or 6 membered saturated or partially saturated heterocyclic ring selected from the group consisting of piperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperizinyl and piperidinyl.
9. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 7 wherein group F is a bicyclic heteroaromatic group selected from the group consisting of quinazolinyl, quinolinyl, phthalazinyl, indolyl, indazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl,

benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, quinoxaliny, cinnoliny, isoindolyl, indoliziny, isoquinoliny and isobenzofurany.

10. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 7 wherein the heterocyclic group of group F is selected from the group consisting of tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, indoliny and isoindoliny.

11. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein A, B, L and N constitute a 6-membered ring or a 7-membered ring.

12. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein A is N or CH.

13. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein A is N.

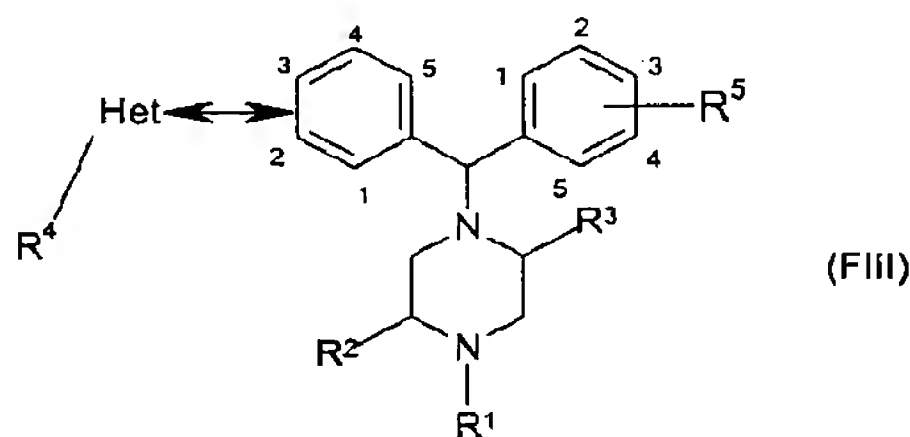
14. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein E is an aryl group substituted with any one or more of halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, -NHSO₂OH, -NHSO₂-(C₁₋₄ alkyl).

15. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein E is an aryl group substituted with OH or methoxy.

16. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein the heterocyclic group is substituted with a -COOH group, a biolabile ester derivative of a -COOH group, a bio-isostere of a -COOH group, a C₁₋₆ alkyl hydrocarbyl group comprising a -COOH group, a C₁₋₆ alkyl hydrocarbyl group comprising a bio-isostere of a -COOH group, or a C₁₋₆ alkyl hydrocarbyl group comprising a biolabile ester derivative of a -COOH group.

17. A compound, salt or solvate according to claim 16 wherein the heterocyclic group is substituted with a $-\text{COOH}$ group, a biolabile ester derivative of a $-\text{COOH}$ group, a bio-isostere of a $-\text{COOH}$ group; or a group of the formula $\text{R}^6-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$ where here m is 0, 1, 2 or 3, n is 0, 1, 2 or 3; Z is a direct link or O , NR^a (where R^a is H or C_{1-6} alkyl, or other suitable group), $\text{S}(\text{O})_p$ where p is 0, 1 or 2; and R^6 is $-\text{COOH}$ or a biolabile ester derivative or $-\text{COOH}$, or a bio-isostere thereof.

18. A compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims wherein the compound has the general formula (FIII)



wherein

Het represents the heterocyclic group as defined in any one of the preceding claims such that the double arrow means that Het can be linked to or fused with the phenyl group;

R^1 is H , C_2-C_6 alkanoyl, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, $(\text{C}_3-\text{C}_7$ cycloalkyl)- $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl), $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkoxy)- $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl), carboxy- $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl), aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl) or heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl).

R^2 and R^3 are each independently H or C_1-C_4 alkyl;

or R^1 and R^2 may be taken together to represent C_{1-6} alkylene;

R⁴ is selected from

(i) -COOH or a bio-isostere thereof or a bio-labile ester derivative of a -COOH group;

(ii) a hydrocarbyl group comprising -COOH or a bio-isostere thereof or a bio-labile ester derivative of a -COOH group, such as for example a group of the formula R⁶-(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, where here m is 0, 1, 2 or 3, where here n is 1, 2 or 3, where here Z is a direct link, NH, N(C₁-C₄ alkyl) or O, and wherein any of the CH₂ groups may be optionally substituted, and wherein R⁶ is -CO₂H or a bio-labile ester derivative of a -COOH group such as -CO₂(C₁-C₄ alkyl), or a bio-isostere of a -COOH group, and

(iii) a group of the formula



wherein the C₀₋₄ alkylene group may be optionally substituted or may be a carbonyl derivative thereof;

wherein R⁷ is H or C₁-C₄ alkyl;

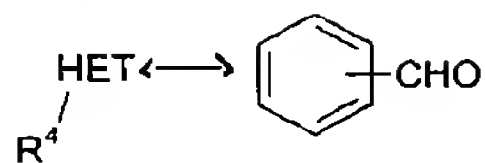
and R⁵ is hydroxy, C₁-C₄ alkoxy or -NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), wherein R⁵ can be attached to any one of positions 1, 2, 3, 4 and 5;

with the proviso that when Z is O, m is 1, 2 or 3 and independently n is 1, 2 or 3.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound, salt or solvate according to any one of the preceding claims admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

20. A veterinary composition comprising a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 20 admixed with a veterinarily acceptable carrier, diluent or excipient.
21. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 18 for use in medicine.
22. Use of a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 18 in the manufacture of a pharmaceutical composition for use as an agonist for a *delta* (δ) receptor (which may be curative or prophylactic treatment).
23. Use of a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 18 in the manufacture of a veterinary composition for use as an agonist for a *delta* (δ) receptor (which may be curative or prophylactic treatment).
24. A method of treatment (such as curative or prophylactic treatment) comprising administering to a subject in need of treatment, a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 18 or a composition according to claim 19 or claim 20 wherein the compound, solvate or composition acts as an agonist for a *delta* (δ) receptor.
25. Use of a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 18 in the manufacture of a medicament for preventing or treating selected from the group consisting of arthritis, psoriasis, asthma, or inflammatory bowel disease, disorders of respiratory function, gastro-intestinal disorders such as functional bowel disease, functional GI disorders such as irritable bowel syndrome, functional diarrhoea, functional distension, functional pain, non-ulcerogenic dyspepsia or others associated with disorders of motility or secretion, urogenital tract disorders such as incontinence, as analgesics for treating pain including non-somatic pain, or as immunosuppressants to prevent rejection in organ transplant and skin graft.

26. A compound of the formula :



Wherein, the HET group and R^4 are as defined in any one of the preceding claims.

Detailed Description of Invention

The present invention relates to compounds, including *inter alia* pharmaceutical compositions comprising the same and methods for making the same.

In particular, the present invention relates to compounds that are capable of treating gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome and diarrhoea, urinary urge incontinence, and pain.

More particularly, this invention relates to cyclic compounds and compositions comprising the same - as well as their preparation - and their use as selective agonists for the *delta* (δ) receptor.

In particular, the present invention provides compounds that are suitable for use as δ opioid agonists.

Agonists and antagonists are agents that recognise and bind to receptors thereby affecting biochemical and/or physiological pathways. Agonists inhibit or suppress neurotransmitter outputs in tissues containing receptors - e.g. they can inhibit pain responses - or they can affect other output-related phenomena. Antagonists also bind to receptors but they do not inhibit neurotransmitter outputs. Thus, antagonists are capable of binding to the receptor sites and thereby block the binding of agonist species which are selective for the same species.

At least four subtypes of opioid receptors - namely δ , *mu* (μ) and *kappa* (κ) - are described and documented in the scientific literature. At least the δ , μ and κ receptors are present in the central and peripheral nervous systems of many species including man. A brief introduction to opioid receptors may also be found in WO 95/04051, WO 97/23467, WO 93/15062, and WO 97/23466.

For example, it is known that μ receptors mediate analgesia, respiratory depression and inhibition of gastrointestinal transit.

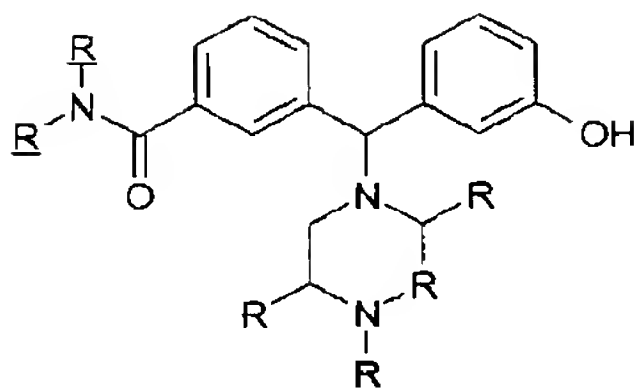
According to WO 95/04051, the existence of the opioid δ receptor is a fairly recent discovery. δ receptors mediate analgesia, but do not appear to inhibit intestinal transit as do the μ receptors. Activation of δ receptors is known to produce antinociception in rodents and can induce analgesia in man, in addition to influencing motility of the gastrointestinal tract [see Burks, T.F. (1995) in "The pharmacology of opioid peptides", Tseng L.F. ed. Harwood Academic Publishers].

WO 97/23467 states that the δ receptor has been identified as having a role in many bodily functions such as circulatory and pain systems. Hence, ligands for the δ receptor may therefore find potential use as analgesics and/or antihypertensive agents. In addition, ligands for the δ receptor have also been shown to possess immunomodulatory activities.

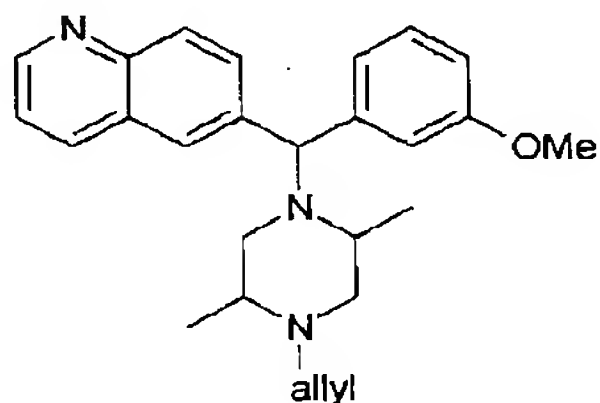
WO 97/23467 further states that with few exceptions, currently selective opioid δ ligands are peptidic in nature and are unsuitable for administration by systemic routes. Moreover, some non-peptidic δ antagonists are available but these compounds (e.g. naltrindole) suffer from poor selectivity for the δ receptor vs the μ receptor binding and exhibit no analgesic activity - a fact which highlights the need for the development of selective δ ligands.

WO 95/04051 also states that opioid receptors are characterised as either agonists or antagonists. WO 95/04051 further states that δ receptor agonists and antagonists can be distinguished by their activity in the electrically stimulated mouse vas deferens assay. Further details on this assay are presented in this document.

In more detail, WO 95/04051 discloses diarylmethyl piperazine compounds that are said to bind to the μ , δ and κ receptors. These diarylmethyl piperazine compounds have the general formula:



WO 97/23466 discloses substituted 7 membered N ring compounds for the treatment of pain. In particular, Examples 14 and 15 of WO 97/23466 disclose a compound of the formula:



EP-A-0133 323 discloses antihistaminic benzhydrylpiperazines.

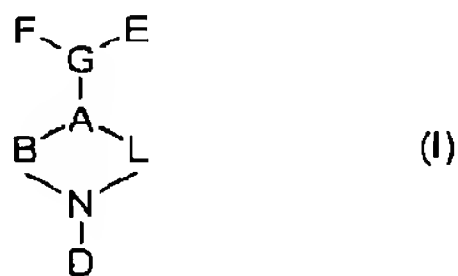
WO 98/52929 (published 26 November 1998; filed 17 April 1998) discloses anti-inflammatory piperazinyl-benzyl-tetrazole derivatives.

According to WO 95/040-1, there is a continuing need in the art for improved opioid compounds, particularly compounds which are free of adverse side effects of conventional opiates such as morphine (which is selective for the μ receptor).

The present invention seeks to provide novel compounds and compositions comprising the same that are capable of treating *inter alia* gastro-intestinal disorders.

Aspects of the present invention are presented in the accompanying claims and in the following text.

According to the present invention there is provided a compound of the formula (I)



wherein:

A is N or C-X

wherein X is H or C₁₋₄ alkyl;

G is C-Y

wherein Y is H or C₁₋₄ alkyl;

B is an optional C₁₋₆ hydrocarbyl group, optionally substituted;

L is an optional C_{1-6} hydrocarbyl group, optionally substituted;

and wherein A, B, and L in combination with the N constitute a first ring structure which has from 5-7 atoms in the ring;

further wherein:

either D is H or a C_{1-10} hydrocarbyl group,

or D is a C_{1-10} hydrocarbyl group linked to B or L to form a second ring structure which includes the N of the first ring structure, which second ring structure is fused to the first ring structure and which second ring structure has from 5-7 atoms in the ring;

E is a phenyl group substituted by at least one or more of hydroxy, C_{1-4} alkoxy, or $NH_2SO_2-C_{1-4}$ alkylene;

F represents a combination of a phenyl group and a heterocyclic group, wherein

(i) the heterocyclic group is not a tetrazole,

(ii) the phenyl group is positioned intermediate (in between) G and the heterocyclic group,

(iii) the phenyl group is fused to the heterocyclic group or is linked directly to the heterocyclic group or is attached *via* a spacer group to the heterocyclic group, wherein the spacer group is any one of C_{1-4} alkylene, carbonyl or SO_2 , and

(iv) the heterocyclic group is substituted by at least one or more of: a -COOH group, a bio-isostere of a -COOH group, a biolabile ester derivative of a -COOH group, a C_{1-10} hydrocarbyl group comprising one or more -COOH groups, a C_{1-10} hydrocarbyl group

comprising one or more bio-isosteres of a -COOH group, or a C₁₋₁₀ hydrocarbyl group comprising one or more biolabile ester derivatives of a -COOH group,

or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable solvate of the compound or salt.

It will be appreciated that what is to be claimed includes the following:

- (i) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (ii) one or more processes for the preparation of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (iii) novel intermediates for use in those processes;
- (iv) a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or excipient;
- (v) a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, for use as a medicament;
- (vi) the use of a compound of the formula (I), or of a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a gastro-intestinal disease or disorder;
- (vii) the use of a compound of the formula (I), or of a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, for the manufacture of a medicament for use as an agonist for a δ receptor;

- (viii) a method for the treatment of a gastro-intestinal disease or disorder which method comprises administering to a subject an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof;
- (ix) a method for agonising a δ receptor which method comprises administering to a subject an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof.

In the above-mentioned uses and methods, the subject is typically a mammal.

The present invention also includes derivatives of the compounds of the present invention, such as peptide conjugate derivatives thereof, hydrates thereof, polymorphs thereof and pro-drug derivatives thereof.

A key advantage of the present invention is that it provides compounds, and compositions comprising the same, that are useful in the treatment of *inter alia* gastro-intestinal disorders.

The compounds are also advantageous as they are generally less lipophilic than the prior art compounds. Hence the compounds of the present invention may be peripherally active. This is a particularly advantageous feature.

Preferably Y is H. Preferably L and B are a C_{1-6} hydrocarbon group optionally substituted by one or more C_{1-4} alkyl groups. Preferably, G is CH.

E may be optionally further substituted one or more of halo, C_{1-4} alkyl, and halo- C_{1-4} alkyl.

The phenyl group of F may be optionally further substituted with any one or more of halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, NH_2SO_2 - C_{1-4} alkylene, halo- C_{1-4} alkyl, or other C_{1-10} hydrocarbyl.

If the phenyl group of F is substituted, then preferably the optional substituent(s) is at least any one or more of halo, hydroxy, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, or halo-C₁₋₄ alkyl.

The heterocyclic group of F may be optionally further substituted with any one or more of halo, hydroxy, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, NH₂SO₂-C₁₋₄ alkylene, halo-C₁₋₄ alkyl, or other C₁₋₁₀ hydrocarbyl.

If the heterocyclic group of F is optionally substituted, then preferably the substituent(s) is at least any one or more of halo, hydroxy, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, or halo-C₁₋₄ alkyl.

For the compounds of formula (I), each of the C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, NH₂SO₂-C₁₋₄ alkylene, halo-C₁₋₄ alkyl, and other C₁₋₁₀ hydrocarbyl groups may independently be branched or linear.

The term "hydrocarbyl group" means a group comprising at least C and H and may optionally comprise one or more other suitable substituents. Examples of such substituents may include halo-, alkoxy-, nitro-, an alkyl group, a cyclic group etc. In addition to the possibility of the substituents being a cyclic group, a combination of substituents may form a cyclic group. If the hydrocarbyl group comprises more than one C then those carbons need not necessarily be linked to each other. For example, at least two of the carbons may be linked *via* a suitable element or group (e.g. carbonyl). Thus, the hydrocarbyl group may contain hetero atoms. Suitable hetero atoms will be apparent to those skilled in the art and include, for instance, sulphur, nitrogen and oxygen.

Preferably, the hydrocarbyl group is any one or more of an alkyl group, an alkylene group, an alkenylene group, an alkenyl group, an alkynylene group, or an aryl group, including combinations thereof (e.g. an arylalkyl group) - which groups may optionally contain one or more heteroatoms or groups, and may further comprise substituents on the chain or rings.

In one preferred embodiment of the present invention, the hydrocarbonyl group is a hydrocarbon group.

Here the term "hydrocarbon" means any one of an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, which groups may be linear, branched or cyclic, or an aryl group, or combinations thereof (e.g. an arylalkyl group). The term hydrocarbon also includes those groups but wherein they have been optionally substituted. If the hydrocarbon is a branched structure having substituent(s) thereon, then the substitution may be on either the hydrocarbon backbone or on the branch; alternatively the substitutions may be on the hydrocarbon backbone and on the branch.

Preferably D is H or a hydrocarbon.

Preferably D is H, alkyl, alkenyl or aryl alkyl.

Preferably, D is H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₃-C₇ cycloalkyl, (C₃-C₇ cycloalkyl)-(C₁-C₄ alkyl), (C₁-C₄ alkoxy)-(C₁-C₄ alkyl), carboxy-(C₁-C₄ alkyl), aryl-(C₁-C₄ alkyl) or heteroaryl-(C₁-C₄ alkyl).

Preferably, D is H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, or aryl-(C₁-C₄ alkyl).

More preferably, D is H, C₁-C₃ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, or phenyl-(C₁-C₃ alkyl).

For formula (I), each of the optional groups B and L may independently be a branched or a linear C₁-C₆ alkylene.

As indicated above, compounds of the formula (I) comprise a first ring structure and an optional second ring structure. The compounds of the formula (I) may optionally comprise one or more further cyclic groups. For example, these cyclic groups may be a component of group D. One or more of each of the cyclic groups may independently

comprise at least 3 ring members. One or more of each of the cyclic groups may be optionally substituted. One or more of the cyclic groups may be a homocyclic ring structure - such as an C_n aryl group - or a heterocyclic group. An example of a heterocyclic group is piperazine, which may optionally be substituted. For example, with compounds of formula (I), it is possible to have a 5 membered ring joined to, e.g., a 6 membered ring - thus forming a bicyclic piperazine derivative. By way of further example, if one or more of B and L comprises an alkyl substituent then that substituent with D may constitute a cyclic structure.

In the definition of F of formula (I), the heterocyclic group may comprise from 5-10 atoms in the ring structure, where those atoms are each independently selected from C, S, N and O. The heterocyclic group can also be a fused ring.

The heterocyclic group may be linked to the phenyl group in group F in formula (I) - such as by means of a direct link or *via* a spacer group. For some preferred embodiments, the heterocyclic group is linked directly to the phenyl group in group F.

The heterocyclic group may be fused to the phenyl group in group F in formula (I). If the heterocyclic group is fused to the phenyl group in group F then group F may be any one of an indole, an indazole and a benzimidazole, including substituted variants thereof. For some preferred embodiments, the heterocyclic group is fused to the phenyl group in group F.

Group F is directly attached to Group G in formula (I).

In one preferred embodiment, the group F is a phenyl ring substituted by any 5 or 6 membered heteroaromatic ring structure. Examples of such groups include thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furyl, thienyl, pyrrollyl, triazinyl, oxazinyl, isooxazinyl, oxathiazinyl, furanyl, thiophenyl, isoxazolyl, isothiazolyl, etc.

In an alternative preferred embodiment, the group F is a bicyclic heteroaromatic group. Examples of such groups include quinazolinyl, quinolinyl, phthalazinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, isoindolyl, indoliziny, isoquinolinyl, isobenzofuranyl, etc.

In an alternative preferred embodiment the group F is a phenyl ring substituted by a 4,5, or 6 membered saturated or partially saturated heterocyclic ring, examples of which include azetidiny, pyrrolidinyl, piperazinyl, and piperidinyl.

In an alternative preferred embodiment, the group F is a bicyclic heterocyclic group wherein the heterocyclic ring is saturated or partially saturated. Examples of such groups include tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolinyl, isoindolinyl etc.

The group F may be substituted with a group of the formula $R^6-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ where here m is 0, 1, 2 or 3; n is 0, 1, 2 or 3; Z is a direct link or O, NR^a (where R^a is H, C_{1-6} alkyl, or other suitable group), $S(O)_p$ where p is 0, 1 or 2; and R^6 is $-COOH$ or a biolabile ester derivative of a $-COOH$ - such as $-COO(C_{1-4}$ alkyl) - or a bio-isostere thereof. In some preferred embodiments, when Z is O, m is 1, 2 or 3 and n is 2 or 3.

The term "halo" as used herein means means F, Cl, Br or I.

The term "polymorph" means compounds that differ by their crystal lattice (e.g. amorphous compounds and the crystalline form).

The term "prodrug" means a pharmacologically acceptable derivative - e.g. an amide or ester (such as a biolabile ester derivative of a $-COOH$ group) - that is biotransformed to the compound of the present invention. A general reference on prodrugs is Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15.

The term "biolabile ester derivative of a -COOH group" is well understood in medicinal chemistry as meaning an ester which can be readily cleaved *in vivo* to liberate the corresponding acid of the formula (I) - i.e. so that at least one substituent group attached to the heterocyclic component of group F is -COOH. A number of such ester groups are well-known, for example, in the penicillin area or in the case of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor antihypertensive agents.

Suitable biolabile ester derivatives of a -COOH group have the formula -COOR^b - wherein R^b may be C₁-C₆ alkyl - and they are useful as pro-drugs to provide compounds of the formula (I) wherein the -COOH group is formed *in vivo* following oral administration. Such esters are also useful as intermediates for the preparation of compounds of the formula (I) wherein the group attached to the heterocyclic component of group F is -COOH.

The suitability of any particular biolabile ester derivative of a -COOH group for this purpose can be assessed by conventional *in vitro* or *in vivo* enzyme hydrolysis studies.

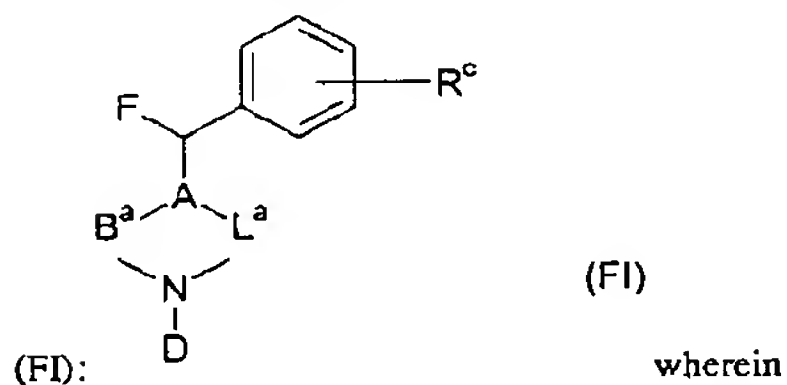
Examples of biolabile ester derivatives of a -COOH group are alkyl, alkanoyloxyalkyl (including alkyl, cycloalkyl or aryl substituted derivatives thereof), arylcarbonyl-oxyalkyl (including aryl substituted derivatives thereof), aryl, arylalkyl, indanyl and haloalkyl: wherein alkanoyl groups have from two to eight carbon atoms, alkyl groups have from one to eight carbon atoms and aryl means phenyl or naphthyl, both of which may be optionally substituted by C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or halo. Alkyl, alkanoyl and alkoxy groups can, where appropriate, be straight- or branched-chain.

Specific examples of biolabile ester derivatives of a -COOH group are C₁-C₆ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl), benzyl, 1-(2,2-diethylbutyryloxy)ethyl, 2-ethyl-propionyloxymethyl, 1-(2-ethylpropionyloxy)ethyl, 1-2,4-dimethylbenzoyloxy)ethyl, α -benzoyloxybenzyl, 1-(benzoyloxy)ethyl, 2-methyl-1-propionyloxy-1-propyl, 2,4,6-trimethylbenzoyloxymethyl,

1-(2,4,6-trimethyl-benzoyloxy)ethyl, pivaloyloxymethyl, phenethyl, phenpropyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1- or 2-naphthyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-t-butylphenyl and 5-indanyl.

The term "bio-isostere" is used in its normal sense - namely a similar (but not the same) or a different chemical structure and having the same biological functional effect. An example of a bio-isostere of a carboxyl group is a tetrazolyl.

Preferably, the compounds of the present invention have the following general formula



A, F and D are as defined above for formula (I),

R^c is at least one or more of OH, C_{1-4} alkoxy, or $NHSO_2-(C_{1-4} \text{ alkyl})$,

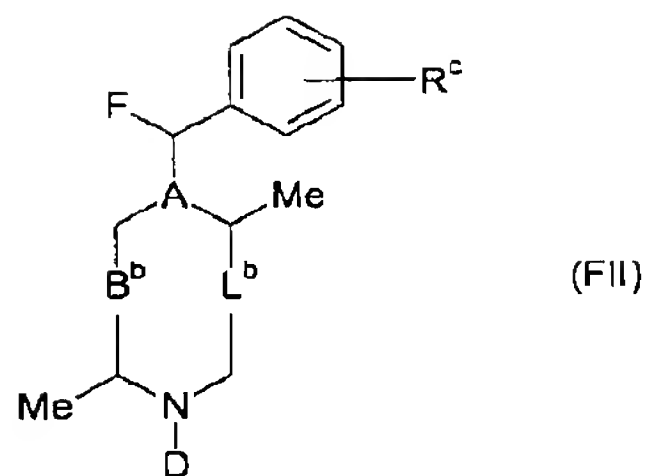
B^a is C_{0-6} alkylene (which may be branched or linear),

L^a is C_{0-6} alkylene (which may be branched or linear),

and wherein A, L^a , B^a and N together constitute a five membered ring or six membered ring or a seven membered ring.

Preferably, the compounds of the present invention have the following general formula (FII):

-14-



wherein

A, F and D are as defined above for formula (I),

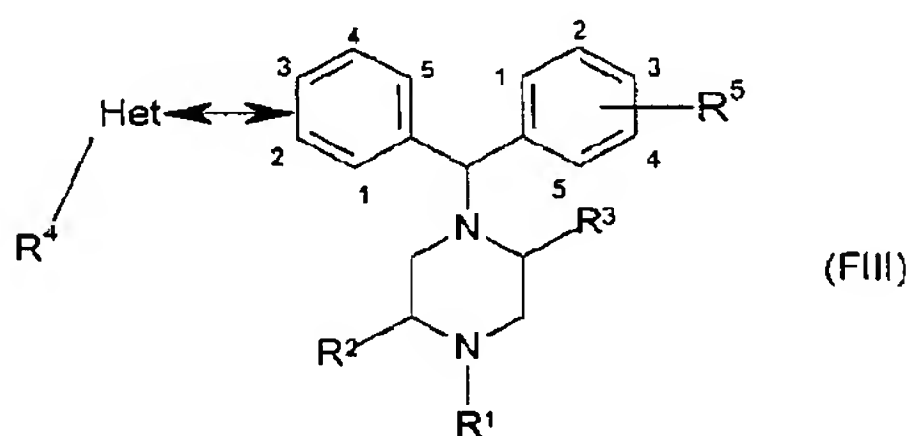
R^c is at least one or more of OH, C_{1-4} alkoxy, or $NHSO_2-(C_{1-4} \text{ alkyl})$,

B^b is $(CH_2)_m$ where here $m = 0$ or 1 ,

L^b is $(CH_2)_m$ where here $m = 0$ or 1 ,

and wherein A, B^b , L^b and N together with the carbon atoms in the ring constitute a six membered ring or a seven membered ring.

More preferably, the compounds of the present invention have the following general formula (FIII)



wherein

Het represents the heterocyclic group,

the double arrow means that Het can be linked to or fused with the phenyl group, preferably wherein the Het is directly linked or fused to the phenyl group,

R^1 is H, C_2-C_6 alkanoyl, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, $(C_3-C_7$ cycloalkyl)-(C₁-C₄ alkyl), (C₁-C₄ alkoxy)-(C₁-C₄ alkyl), carboxy-(C₁-C₄ alkyl), aryl-(C₁-C₄ alkyl) or heteroaryl-(C₁-C₄ alkyl), more preferably C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, or aryl-(C₁-C₄ alkyl), more preferably C_1-C_3 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, or phenyl-(C₁-C₃ alkyl).

R^2 and R^3 are each independently H or C_1-C_4 alkyl, more preferably H or methyl;

wherein optionally R^1 and R^2 may be taken together (i.e. linked together) to represent C_{1-6} alkylene;

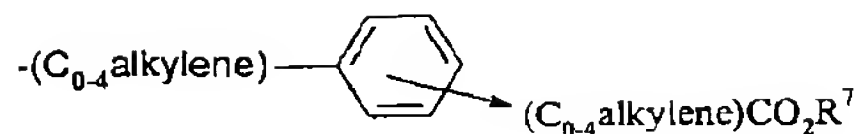
R^4 is selected from

(i) -COOH or a bio-isostere thereof or a bio-labile ester derivative of a -COOH group;

(ii) a hydrocarbyl group comprising -COOH or a bio-isostere thereof or a bio-labile ester derivative of a -COOH group, such as for example a group of the formula $R^6-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, where here m is 0, 1, 2 or 3, where here n is 1, 2 or 3, where here Z is a direct link, NH, N(C₁-C₄ alkyl) or O, and wherein any of the CH₂ groups may be optionally substituted, and wherein R^6 is -CO₂H or a bio-labile ester derivative of a -COOH group such as -CO₂(C₁-C₄ alkyl), or a bio-isostere of a -COOH group, and

(iii) a group of the formula

-16-



wherein the C_{0-4} alkylene group may be optionally substituted or may be a carbonyl derivative thereof;

wherein R^7 is H or C_1-C_4 alkyl;

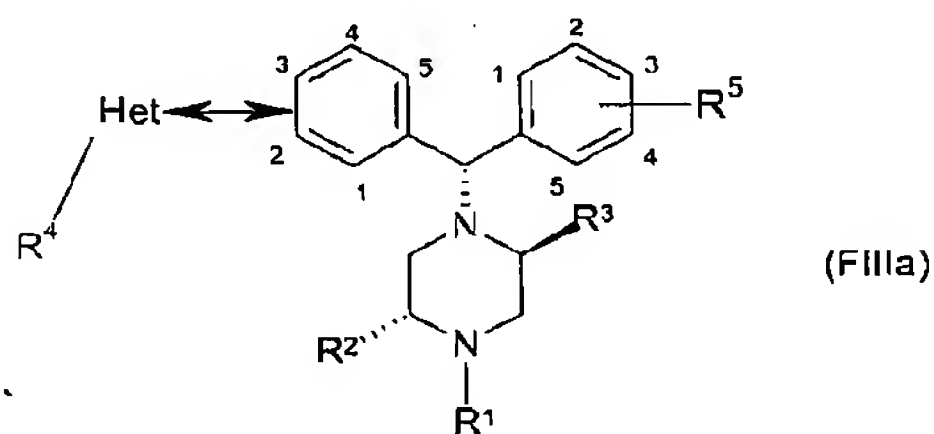
and R^5 is hydroxy, C_1-C_4 alkoxy or $-\text{NHSO}_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, wherein R^5 can be attached to any one of positions 1, 2, 3, 4 and 5, preferably to position 2 or position 4;

Het may be optionally further substituted with one or more C_{1-4} alkyl groups (which may be the same or different);

with the proviso that when Z is O, m is 1, 2 or 3 and independently n is 1, 2 or 3.

Where appropriate in formula (FIII), the alkyl, alkanoyl, alkoxy, alkenyl and alkynyl groups can be linear or branched chain.

A preferred formula for compounds of the formula (FIII) is presented as formula (FIIIa)



The preferred phenyl group nearest to the Het group (as shown diagrammatically above) for formula (FIII) is optionally substituted by up to three substituents each of which is independently selected from halo, trifluoromethyl, C₁-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkoxy.

More preferably, the phenyl group of formula (FIII) is optionally substituted by one or two substituents as defined above.

For formula (FIII), the heterocyclic group is as defined hereinbefore, such as a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group, such as thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furyl, thienyl, pyrrollyl, piperazinyl, triazinyl, oxazinyl, isooxazinyl, oxathiazinyl, furanyl, thiophenyl, isoxazolyl, isothiazolyl, etc.

For formula (FIII), the preferred alkyl groups are methyl and ethyl.

For formula (FIII), the preferred alkoxy groups are methoxy and ethoxy.

For formula (FIII), the preferred alkanoyl group is acetyl.

For formula (FIII), the preferred alkenyl group is allyl or vinyl.

For formula (FIII), the preferred cycloalkyl group is cyclopropyl.

For compounds of formula (FIII), the heterocyclic group is preferably attached to the 3- and/or 4- position of the adjacent phenyl ring.

Preferably for compounds of formula (FIII):

R¹ is H, alkyl, alkenyl, or phenyl(alkyl);

R² is methyl or H;

R³ is methyl or H;

R^5 is hydroxy or methoxy;

R^4 is any one or more of

-COOH,

a biolabile ester derivative of a -COOH group, preferably -COO(C_1 - C_4 alkyl),

a bio-isostere of a -COOH group,

$-(CH_2)_qCO_2H$ where q is 1, 2, 3 or 4,

$-(CH_2)_qCO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ where q is 1, 2, 3 or 4,

$-(CH_2)_2-O-CH_2CO_2H$,

$-(CH_2)_2-O-CH_2CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

$-NH-CH_2COOH$,

$-NH-CH_2COO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

$-N(Me)-CH_2COOH$,

$-N(Me)-CH_2COO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

$-CH_2NH-CH_2COOH$,

$-CH_2NH-CH_2COO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

$-CH_2N(Me)-CH_2COOH$,

$-CH_2N(Me)-CH_2COO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

$-(C_{0-4}\text{alkylene})\text{-phenyl-(}C_{0-4}\text{alkylene)-COOH}$,

$-(C_{0-4}\text{alkylene})\text{-phenyl-(}C_{0-4}\text{alkylene)-COO(C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl)}$;

$-(CO)\text{-phenyl-(}C_{0-4}\text{ alkylene)-COOH}$; and

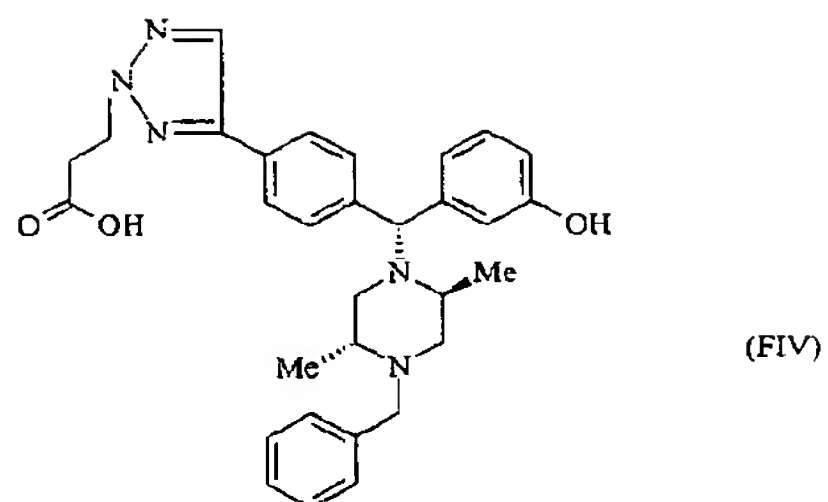
$-(CO)\text{-phenyl-(}C_{0-4}\text{alkylene)-COO(C}_{1-4}\text{alkyl)}$.

wherein R^1 and R^2 may be optionally linked to each other so as to form a 1,3 propylene group; and

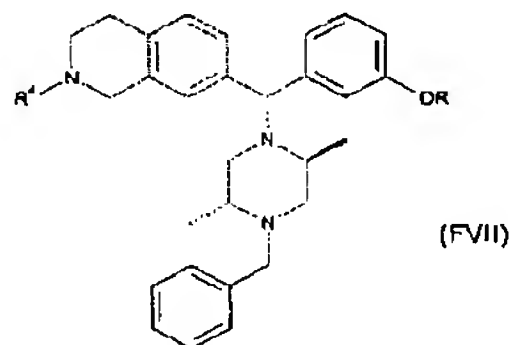
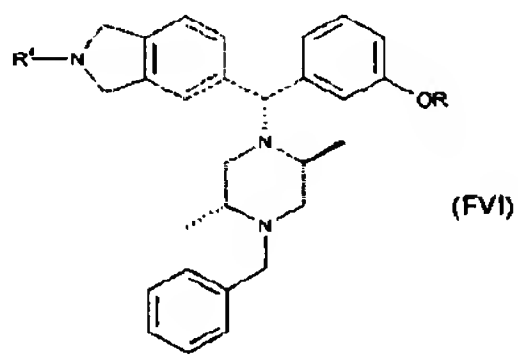
wherein optionally the Het is further substituted with one or more C_{1-4} alkyl groups (which may be the same or different).

A preferred compound of the present invention has the formula (FIV)

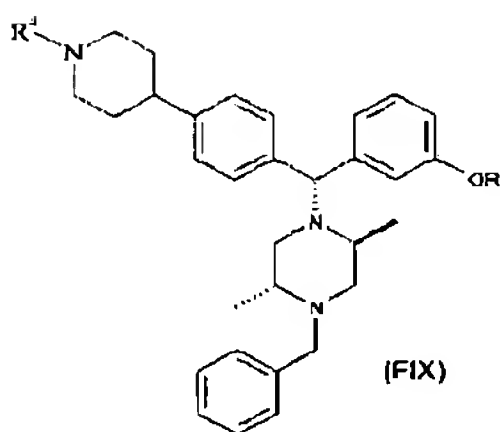
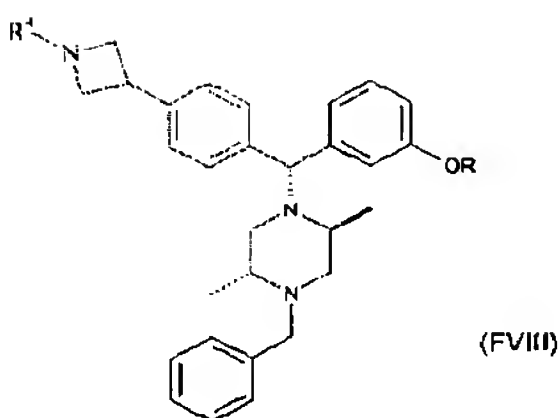
-19-



Additional preferred compounds are presented below as formulae (FVI), (FVII), (FVIII) and (FVIX). In these formulae, n is 0 or an integer from 1 to 5; and R is H or Me.



-20-



wherein R^4 is as defined hereinbefore.

More preferably, R^4 is $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{COOH}$, where q is 1, 2, 3 or 4, $-(\text{CO})\text{-phenyl}-(\text{C}_0\text{-}_4\text{alkylene})\text{COOH}$ or C_{1-4} alkyl esters of any of these.

These compounds are examples of partially or fully saturated heterocyclic groups (fused with or linked/substituted to the phenyl group), and provide additional stability, because of the additional basic centre on the heterocyclic group, over the heteroaromatic groups. We found that the preferred compounds of the present invention are selective for the δ -opioid receptor over the μ and κ opioid receptors and are potent agonists in the mouse vas deferens functional assay *in vitro*. In particular, these compounds have the potential for peripherally selective treatment for gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome and diarrhoea, urinary urge incontinence, and pain.

Thus the present invention provides compounds (and compositions comprising the same) which are δ opioid agonists which are useful for preventing or treating inflammatory

diseases such as arthritis, psoriasis, asthma, or inflammatory bowel disease, disorders of respiratory function, gastro-intestinal disorders such as functional bowel disease, functional GI disorders such as irritable bowel syndrome, functional diarrhoea, functional distension, functional pain, non-ulcerogenic dyspepsia or others associated with disorders of motility or secretion, urogenital tract disorders such as incontinence, as analgesics for treating pain including non-somatic pain, or as immunosuppressants to prevent rejection in organ transplant and skin graft.

In some instances, the compounds of the present invention (and the compositions comprising the same) are potent δ opioid agonists. In some instances, the compounds of the present invention (and the compositions comprising the same) which are selective δ opioid agonists. In other instances, the compounds of the present invention (and the compositions comprising the same) are potent and selective δ opioid agonists.

The compounds of the present invention (including compositions comprising the same) may also be used for preventing or treating conditions such as mental illnesses, drug additions, drug overdoses, lung oedema, depression, emphysema, apnoea and spinal injuries.

Further uses of the compounds and compositions of the present invention include their use in treatment of the sympathetic nervous system (e.g. hypertension). Also, they may be used in the field of diagnosis - such as PET scanning - whereby the compounds would be appropriately labelled.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include suitable acid addition or base salts thereof. For a review on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al*, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977).

By way of example, suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Suitable examples of such salts are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate,

fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, benzoate, methanesulphonate, benzenesulphonate and p-toluenesulphonate salts.

Also by way of example, suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Suitable examples thereof are the aluminium, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc, N-benzyl-N-(2-phenylethyl)amine, 1-adamantylamine and diethanolamine salts.

Preferred base salts are the sodium, potassium, N-benzyl-N-(2-phenylethyl)amine and 1-adamantylamine salts.

Compounds of the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and/or one or more non-aromatic carbon-carbon double bonds and may therefore exist in two or more stereoisomeric forms. Thus, the present invention also provides both the individual stereoisomers of the compounds of the formula (I), as well as mixtures thereof, including compositions comprising the same. Separation of diastereoisomers or *cis* and *trans* isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or HPLC of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of the formula (I) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by HPLC of a racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of a racemate with a suitable optically active acid or base.

As mentioned above, the present invention also covers pharmaceutical compositions comprising the compounds of the general formula (I). In this regard, and in particular for human therapy, even though the compounds of the present invention (including their pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable solvates) can be administered alone, they will generally be administered in admixture with a pharmaceutical carrier, excipient or diluent selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

By way of example, in the pharmaceutical compositions of the present invention, the compounds of the present invention may be admixed with any suitable binder(s), lubricant(s), suspending agent(s), coating agent(s), solubilising agent(s).

In general, a therapeutically effective daily oral or intravenous dose of the compounds of formula (I) and their salts is likely to range from 0.01 to 50 mg/kg body weight of the subject to be treated, preferably 0.1 to 20 mg/kg. The compounds of the formula (I) and their salts may also be administered by intravenous infusion, at a dose which is likely to range from 0.001-10 mg/kg/hr.

Tablets or capsules of the compounds may be administered singly or two or more at a time, as appropriate. It is also possible to administer the compounds in sustained release formulations.

Typically, the physician will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such are within the scope of this invention.

Alternatively, the compounds of the general formula (I) can be administered by inhalation or in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. An alternative means of transdermal administration is by use of a skin patch. For example, they can be incorporated into a cream consisting of an aqueous emulsion of polyethylene glycols or liquid paraffin. They can also be incorporated, at a concentration of between 1 and 10% by weight, into an ointment consisting of a white wax or white soft paraffin base together with such stabilisers and preservatives as may be required.

For some applications, preferably the compositions are administered orally in the form of tablets containing excipients such as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing flavouring or colouring agents.

The compositions (as well as the compounds alone) can also be injected parenterally, for example intracavernosally, intravenously, intramuscularly or subcutaneously. In this case, the compositions will comprise a suitable carrier or diluent.

For parenteral administration, the compositions are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example enough salts or monosaccharides to make the solution isotonic with blood.

For buccal or sublingual administration the compositions may be administered in the form of tablets or lozenges which can be formulated in a conventional manner.

For oral, parenteral, buccal and sublingual administration to subjects (such as patients), the daily dosage level of the compounds of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts and solvates may typically be from 10 to 500 mg (in single or divided doses). Thus, and by way of example, tablets or capsules may contain from 5 to 100 mg of active compound for administration singly, or two or more at a time, as appropriate. As indicated above, the physician will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. It is to be noted that whilst the above-mentioned dosages are exemplary of the average case there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such dose ranges are within the scope of this invention.

Thus the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically

acceptable solvate of either entity, together with a pharmaceutically acceptable diluent, excipient or carrier.

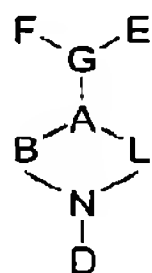
The invention further provides a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for use as a human medicament.

The present invention also provides a veterinary formulation comprising a compound of the present invention, or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, together with a veterinarily acceptable diluent, excipient or carrier.

For veterinary use, a compound of the present invention or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, is typically administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal. However, as with human treatment, it may be possible to administer the compound alone for veterinary treatments.

In addition, the present invention provides a compound of the present invention, or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, or a veterinary formulation containing any of the foregoing, for use as an animal medicament.

In summation, the present invention provides compounds of the formula (I) or salts or solvates thereof, as well as the uses thereof



(I)

The compounds of the formula (I) can be prepared by conventional routes.

The compounds of the present invention may be prepared by any one of the general synthesis protocols presented in the Route Section (*infra*), or by any one of the more specific synthesis protocols presented in the Examples Section (*infra*) - which are presented as either Preparations or Examples. The present invention also encompasses any one or more of these processes, in addition to any novel intermediate(s) obtained therefrom.

In the following sections, the ^1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using either a Varian Unity 300 or a Varian Inova 400 spectrometer and were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (m/z) were recorded using a Fisons Instruments Trio mass spectrometer in the thermospray ionisation mode. In the following sections, room temperature means 20 to 25°C.

In the following Examples and Preparations, ethyl acetate is sometimes referred to as "EtOAc" and methanol is sometimes referred to as "MeOH".

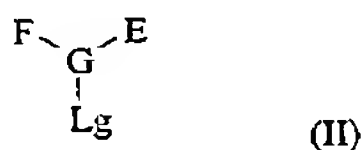
In the following Examples and Preparations, and with particular reference to the specific eluents used, occasionally ammonium hydroxide is referred to as " NH_3 ".

For ease of reference, it is to be noted that there is no Example 32; and Examples 35 and 36 disclose the preparation of compounds that are then used to make the therapeutic compounds according to the present invention.

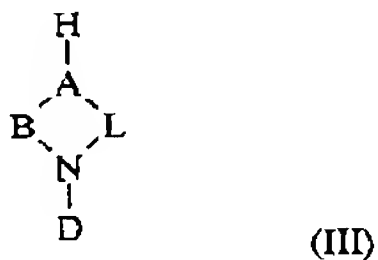
ROUTE SECTION

Route 1

Compounds of the formula (I) in which A is N can be prepared by the reaction of a compound of the formula:



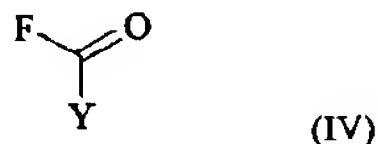
where E, F and G are as defined for formula (I) and Lg is defined as a leaving group e.g. Cl, Br, I, mesylate, and tosylate, with a compound of the formula:



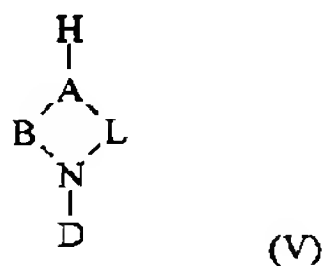
where B, D, and L are as defined for formula (I), in the presence or in the absence of a suitable base, such as potassium carbonate, in a suitable organic solvent such as dry toluene at room temperature to the reflux temperature. If necessary substituents on E and F can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 2

Compounds of the formula (I) can also be prepared by reaction of a carbonyl compound of the formula:



where F and Y are defined as for formula (I), with a compound of the formula :

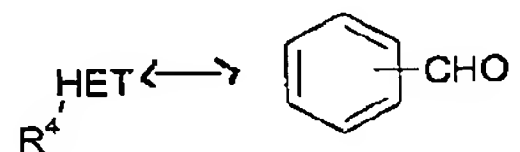


where A is defined as N and B, D and L are as defined for formula (I), in the presence of benzotriazole, typically under reflux in an organic solvent such as dry toluene with azeotropic removal of water, in the presence or absence of molecular sieves, followed by cooling, e.g. to -20°C and reaction with a Grignard reagent of the formula:



If necessary substituents on E and F can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

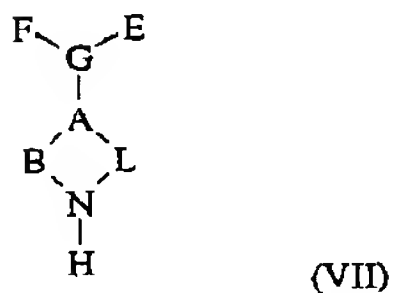
A preferred intermediate according to the invention is compound of Formula (IVA):



Wherein , the HET group and R⁴ are as defined hereinbefore, and more particularly are the same as for Formula (FIII).

Route 3

Compounds of the formula (I) can also be prepared by reaction of compounds of the formula:



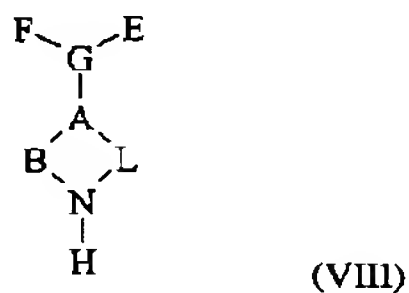
where A, B, E, F, G, and L are as defined for formula (I), with an alkylating agent of the formula:



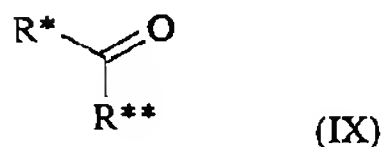
where D is defined as for formula (I) and Lg is defined as for formula (II), in the presence or absence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable organic solvent such as dry toluene at room temperature to the reflux temperature. If necessary substituents on E and F can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 4

Compounds of the formula (I) can also be prepared by reductive alkylation of a compound of the formula:



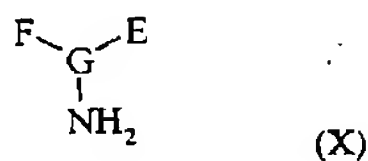
where A, B, E, F, G, and L are as defined for formula (I), with a carbonyl compound of the formula:



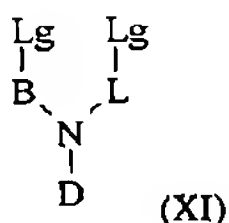
where R* CR** is defined as being equivalent to D in formula (I), in the presence of a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride in a suitable organic solvent such as tetrahydrofuran at from 0°C to the reflux temperature. If necessary substituents on E and F can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 5

Compounds of the formula (I), where A is defined as N, can also be prepared by reaction of an amine of the formula:



where E, F and G are defined as for formula (I), with a compound of the formula:



where B, D and L are as defined for formula (I) and Lg is as defined for formula (II), in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as toluene at a temperature of room temperature to the reflux temperature. If necessary

substituents on E and F can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 6

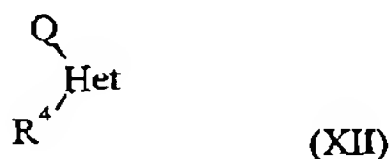
Compounds of the formula (III) in which R⁵ is hydroxy can be prepared by the reaction of the corresponding methoxy compounds of the formula (III) with a suitable reagent such as boron tribromide in a suitable solvent such as dichloromethane at a temperature from 0°C to room temperature. Alternative methods of deprotection as described in T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Wiley-Interscience may also be used as appropriate.

Route 7

Compounds of the formula (III) in which R⁵ is hydroxy can also be prepared by the deprotection of the corresponding ether derivatives of the formula (III) with a suitable reagent such as described in T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Wiley-Interscience.

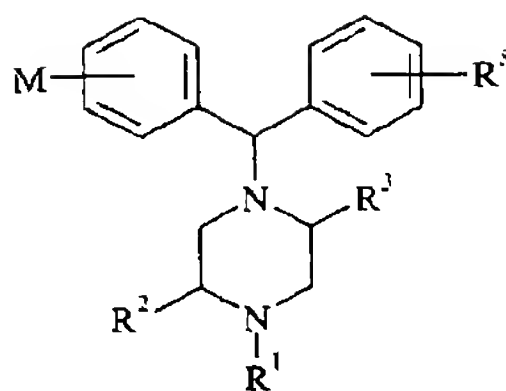
Route 8

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is directly linked with the phenyl group can be prepared by suitably catalysed cross coupling of a compound of the formula:



where Het and R⁴ are defined as for formula (III), and Q is halo or trifluoromethanesulphonyl, with a compound of the formula:

-33-



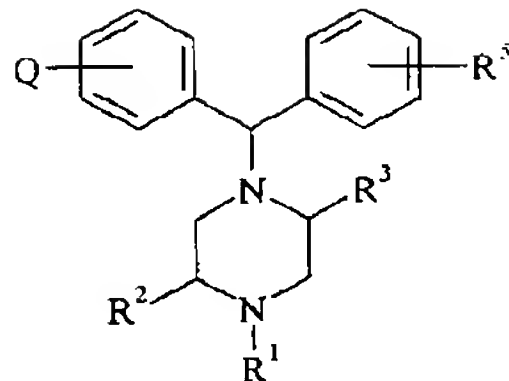
(XIII)

wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as defined for the formula (III) and M is an optionally substituted metal substituent suitable for cross-coupling reactions, eg a trialkystanne such as tri-*n*-butylstanne; e.g. a dialkylborane such as diethylborane; lithium; halomagnesium; chlorozinc; copper; aryl or chloromercury; dihydroxyborane; dialkoxyborane. Such reactions should be carried out in the presence of a suitable palladium or nickel catalyst. The type of catalyst will vary with the character of M , the substrate and the structure of the compound of the formula (III).

In a typical procedure a compound of the formula (XIII) where M is tri-*n*-butylstannane, is reacted with a compound of the formula (XII) in the presence of a palladium catalyst, e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), in a suitable solvent, e.g. toluene. The reaction can be carried out at from room temperature to, and preferably at, the reflux temperature of the solvent and is preferably carried out under an inert atmosphere, e.g. under argon or nitrogen. If necessary R^4 and R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Compounds of the formula (XIII) can be prepared by suitable metallation of a compound of the formula:

-34-



(XIV)

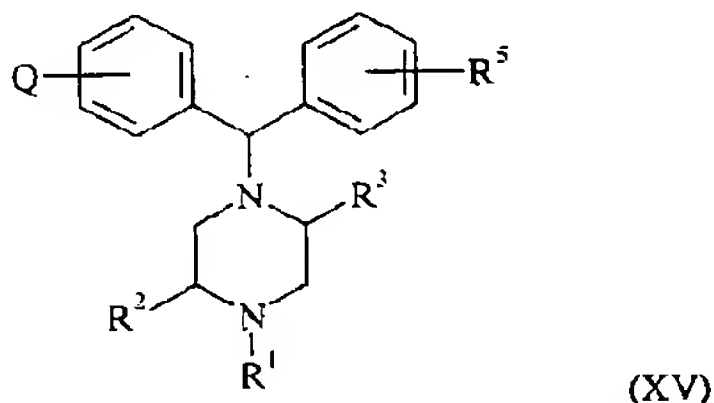
wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as defined for the formula (III) and Q is as defined for a compound of the formula (XII).

In a typical procedure for the preparation of a compound of the formula (XIII) wherein M is trialkylstannane, e.g. tri-*n*-butylstannane a compound of the formula (XIV) is reacted with a hexaalkyldistannane e.g. hexa-*n*-butyldistannane, in the presence of a suitable catalyst, e.g. palladium (II) acetate, a suitable base, e.g. triethylamine, a suitable triarylphosphine, e.g. tri-*o*-tolylphosphine, and in a suitable solvent, e.g. acetonitrile. If necessary R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

In an alternative typical procedure for the preparation of a compound of the formula (XIII) wherein M is trialkylstannane, e.g. tri-*n*-butylstannane, a compound of the formula (XIV) is reacted with an alkylolithium, e.g. *t*-butyllithium in suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran and the resultant solution is treated with the corresponding trialkylstannyl halide, e.g. tri-*n*-butylstannyl chloride, or the corresponding hexaalkyldistannane, e.g. hexa-*n*-butyldistannane. If necessary R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 9

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is directly linked with the phenyl group can be prepared by suitably catalysed cross coupling of a compound of the formula:



where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are defined as for formula (III), and Q is defined as for formula (XII), with a compound of the formula:



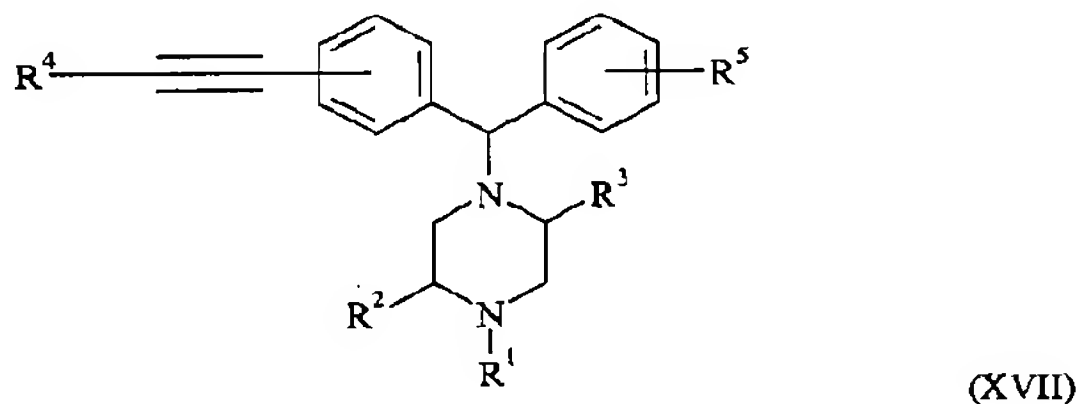
wherein Het is defined as for formula (III) and M is an optionally substituted metal substituent suitable for cross-coupling reactions as defined for formula (XIII). Such reactions should be carried out in the presence of a suitable palladium or nickel catalyst. The type of catalyst will vary with the character of M , the substrate and the structure of the compound of the formula (III).

In a typical procedure a compound of the formula (XVI) where M is halozinc, preferably chlorozinc, is prepared by reaction with an alkyllithium, e.g. *n*-butyllithium at a temperature of -78°C to room temperature, in suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran and the resultant solution is treated with zinc (II) chloride (solution in diethyl ether) and the resultant solution treated with a compound of the formula (XV) in the presence of a

palladium catalyst, e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), in a suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran. The reaction can be carried out at from room temperature to, and preferably at, the reflux temperature of the solvent and is preferably carried out under an inert atmosphere, e.g. under argon or nitrogen. If necessary R^4 and R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 10

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is a 1,2,3-triazole and is directly linked with the phenyl group can be prepared by reaction of a compound of formula:



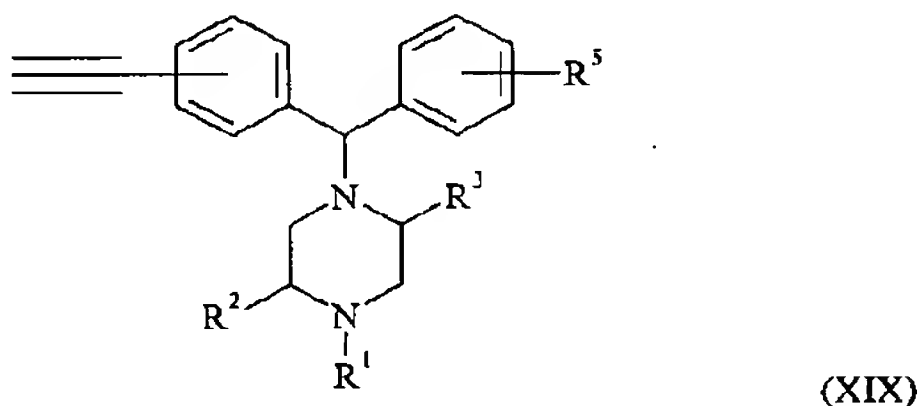
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for formula (III), with a compound of the formula:



where M_2 is defined as a suitable metal substituent, e.g. sodium, tri-n-butylstannyl, trimethylsilyl, or hydrogen in a suitable solvent, e.g. toluene or dimethylformamide, at a temperature of room temperature to the reflux temperature of the solvent either at atmospheric pressure or at raised pressure. If necessary R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 11

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is a 1,2,3-triazole and is directly linked with the phenyl group can be prepared by reaction of a compound of formula:



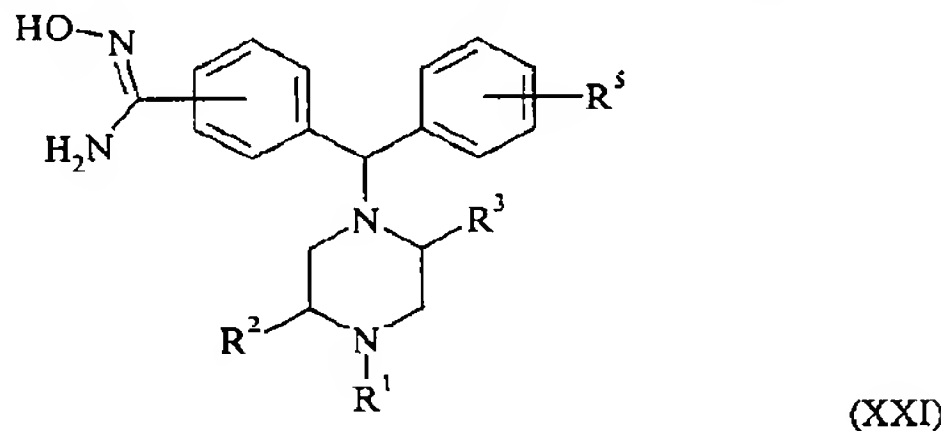
wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^5 are as defined for formula (III), with a compound of the formula:



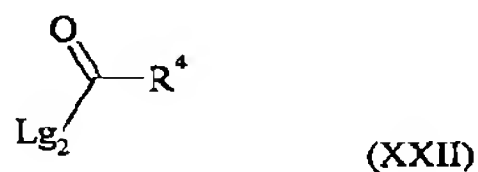
where R^4 is defined as for formula (III) in a suitable solvent, e.g. toluene or dimethylformamide, at a temperature of room temperature to the reflux temperature of the solvent either at atmospheric pressure or at raised pressure. If necessary R^4 and R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 12

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is directly linked with the phenyl group can also be prepared by reaction of a compound of formula:



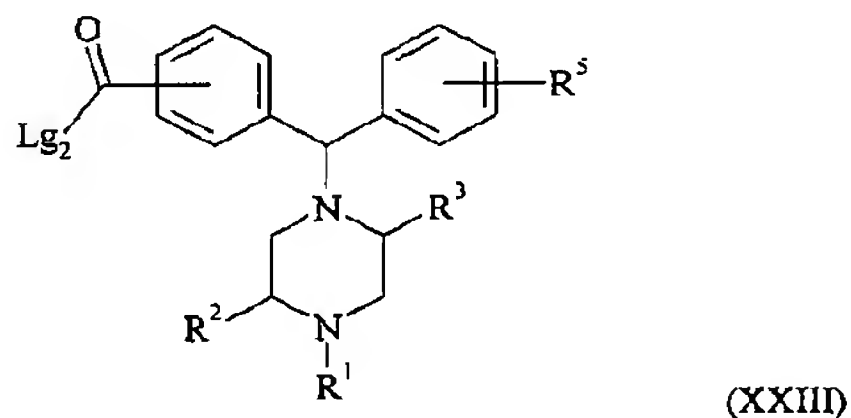
wherein R¹, R², R³, and R⁵ are as defined for formula (III), with a compound of the formula:



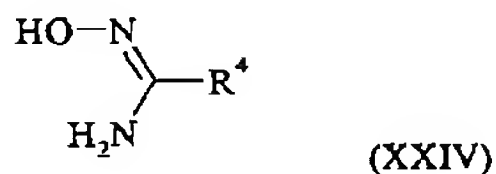
wherein R⁴ is as defined for formula (III) and Lg₂ is defined as a leaving group such as halo, e.g. chloro, or alkoxy, e.g. methoxy, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran at a temperature from room temperature to the reflux temperature. If necessary R⁴ and R⁵ can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 13

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is directly linked with the phenyl group can also be prepared by reaction of a compound of formula:



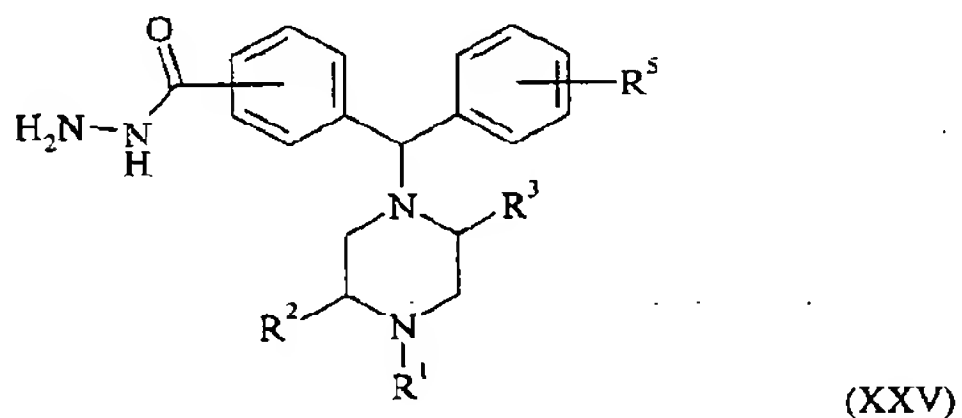
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 are as defined for formula (III) and Lg_2 is defined for formula (XXII) with a compound of the formula:



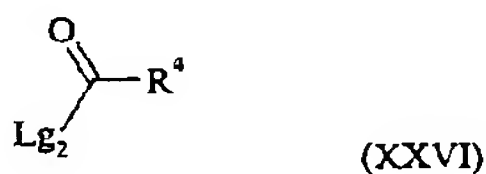
wherein R^4 is as defined for formula (III) in a suitable solvent such as tetrahydrofuran at a temperature from room temperature to the reflux temperature. If necessary R^4 and R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

Route 14

Compounds of the formula (III) wherein the heterocycle is directly linked with the phenyl group can also be prepared by reaction of a compound of the formula:



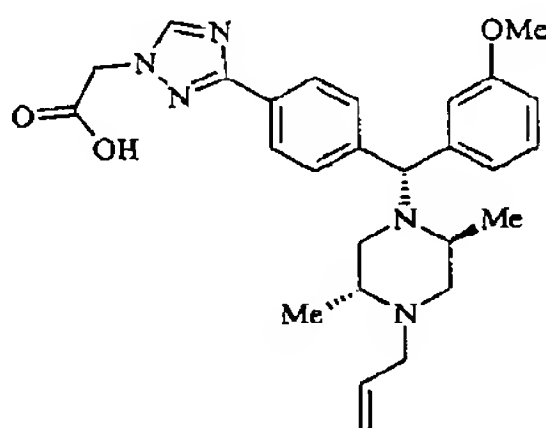
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^5 are as defined for formula (III), with a compound of the formula:



wherein R^4 is as defined for formula (III) and Lg_2 is defined for formula (XXII) in a suitable solvent such as tetrahydrofuran at a temperature from room temperature to the reflux temperature. If necessary R^4 and R^5 can be protected prior to reaction and the protecting group subsequently removed using standard techniques.

EXAMPLES**EXAMPLE 1**

2-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid



A suspension of the compound of Preparation 8 (210mg), ethyl bromoacetate (80μl), and potassium carbonate (200mg) in acetonitrile (15ml) was heated under reflux for 4 hours. On cooling, the reaction mixture was adsorbed onto silica gel, and purified by column chromatography over silica (90/10/0.75 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide) to afford the ethyl ester of the title compound.

Aqueous sodium hydroxide solution (2ml, 5N) was added to a solution of the intermediate ester in dioxan (6ml) and water (6ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was acidified to pH 2 with 5N hydrochloric acid and immediately rebaseified to pH 9 with ammonium hydroxide solution, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (90/10/2 to 80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound as a colourless solid, 120mg.

m/z : 476 (MH⁺)

R_f : 0.21 (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

-42-

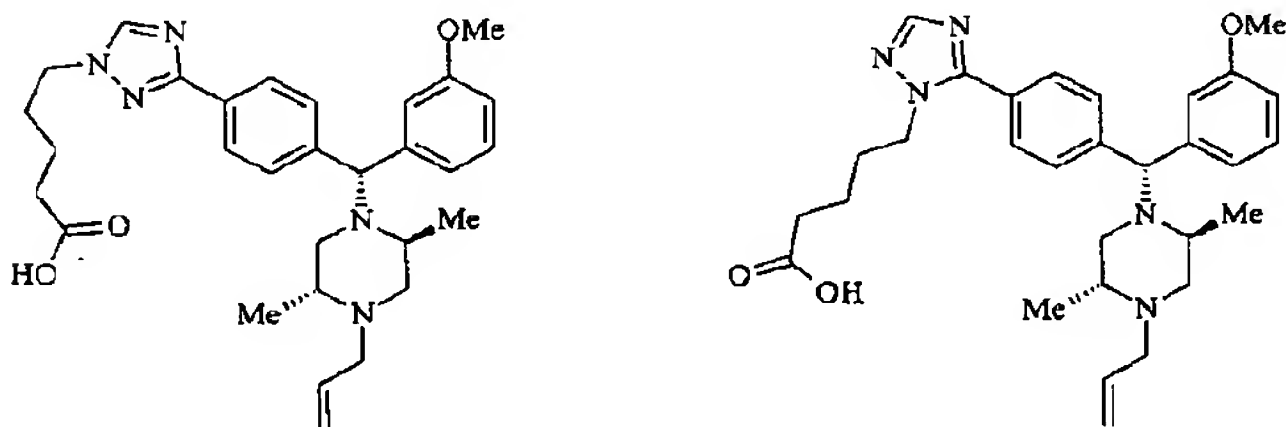
δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.48 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.26 (1H, dd), 6.86 (3H, m), 5.80 (1H, m), 5.18 (2H, 2xd), 5.04 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.24 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 2.82 (1H, d), 2.64 (3H, m), 2.26 (1H, dd), 1.95 (1H, dd), 1.10 (3H, d), 1.00 (3H, d).

EXAMPLES 2 and 3

5-(3-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid
and

5-(5-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid

The following compounds of the general formula:



were prepared by a similar method to that described for Example 1 from the compound of Preparation 8 and ethyl 5-bromovalerate, followed by saponification.

Example 2:

m/z : 518 (MH^+)

R_f : 0.23 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide (80/20/3)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.12 (1H, s), 7.99 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 6.80 (3H, m), 5.90 (1H, m), 5.10 (3H, m), 4.19 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.03 (1H, m).

2.92 (1H, d), 2.65-2.83 (3H, m), 2.34 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.18 (3H, d), 1.06 (3H, d).

Example 3:

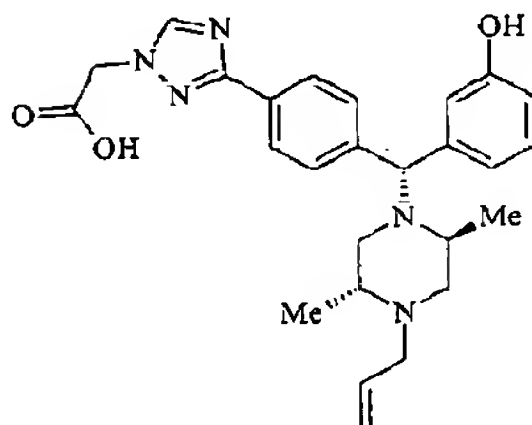
m/z : 518 (MH^+)

R_f : 0.29 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide (80/20/3)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.94 (1H, s), 7.54 (4H, m), 7.24 (1H, m), 6.85 (3H, m), 5.91 (1H, m), 5.10-5.34 (3H, m), 4.28 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.73-3.02 (4H, m), 2.40 (1H, m), 2.26 (3H, m), 1.85 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.17 (6H, 2xd).

EXAMPLE 4

2-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid



Boron tribromide (2ml, 1N solution in dichloromethane) was added to a solution of the compound from Example 1 (95mg) and the reaction stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 3 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane. This material was neutralised with 80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide solution and re-evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography over silica gel (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound, as a colourless solid, 63mg.

R_f : 0.17 (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

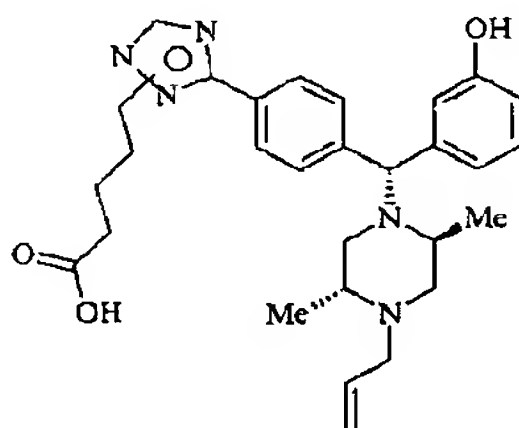
m/z : 462 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.15 (1H, s), 7.86 (2H, d), 7.12 (3H, m), 6.76 (2H, m), 6.54 (1H, d), 5.82 (1H, m), 5.37 (2H, 2xd), 5.06 (1H, s), 4.68 (2H, s), 3.60 (1H, dd), 3.30 (2H, m), 3.04 (1H, d), 2.76 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.40 (1H, dd), 2.20 (2H, m), 1.02 (3H, d), 0.85 (3H, d).

EXAMPLES 5 and 6

5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid
and
5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid

The following compounds of the general formula:



or salts thereof, were prepared from the corresponding methyl ethers (Example 2 and 3) by similar methods to that used in Example 4.

Ex	Isomer	M/z	¹ H-nmr/Analysis
5	1	504	δ_H (300MHz, CDCl ₃): 7.94 (1H, s), 7.50 (4H, m), 7.13 (1H, dd), 6.71 (3H, m), 5.90 (1H, m), 5.24 (2H, m), 5.18 (1H, s), 4.11 (2H, t), 3.48 (1H, dd), 3.11 (1H, dd), 2.95 (1H, d), 2.80 (2H, m), 2.64 (1H, d), 2.34 (1H, dd), 2.20 (1H, dd), 2.10 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).
6	2	504	δ_H (300MHz, CDCl ₃): 8.05 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.36 (2H, s), 7.03 (1H, dd), 6.65 (2H, m), 6.58 (1H, d), 5.67 (1H, m), 5.12 (3H, m), 4.10 (2H, t), 3.30 (), 2.94 (1H, dd), 2.80 (1H, d), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.19 (3H, m), 2.02 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.06 (3H, d), 0.92 (3H, d). Found: C, 66.06; H, 7.59; N, 13.58. C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₃ .6/5H ₂ O requires C, 66.31; H, 7.56; N, 13.33%

Example 5. (5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid

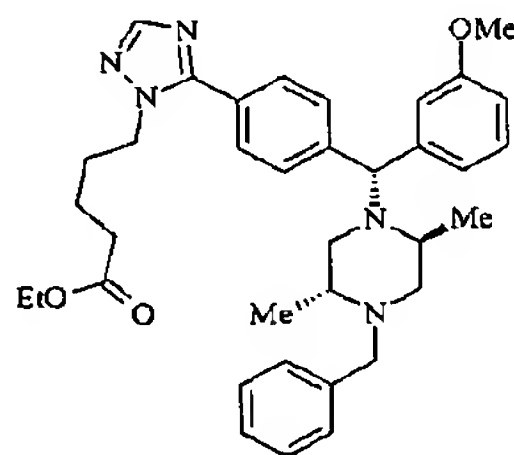
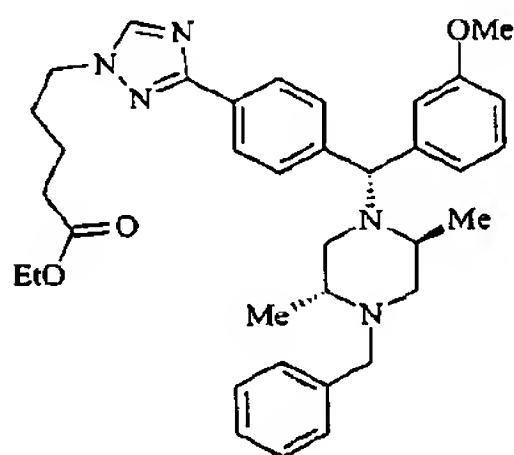
Example 6. (5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid

EXAMPLES 7 and 8

Ethyl 5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoate

and

Ethyl 5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoate



A suspension of the compound from Preparation 10 (490mg), ethyl 5-bromovalerate (182μl) and potassium carbonate (434mg) in acetonitrile (20ml) was stirred under reflux for 72 hours. On cooling, the mixture was partitioned between water (25ml) and dichloromethane (150ml) and the layers separated. The organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (98/2-90/10 dichloromethane/methanol) and then again eluting with (95/5/0.25-80/20/1.5 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide) to afford the N2 isomer, 490mg.

R_f: 0.50 (90/10/0.75 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide)

m/z : 596 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.07 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.20-7.32 (6H, m), 6.82 (3H, m), 5.12 (1H, s), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.90 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.55-2.76 (4H, m), 2.36 (2H, t), 1.95-2.06 (4H, m), 1.57-1.74 (4H, m), 1.22 (3H, t), 1.10 (6H, 2xd).

and the N1 isomer, 35mg.

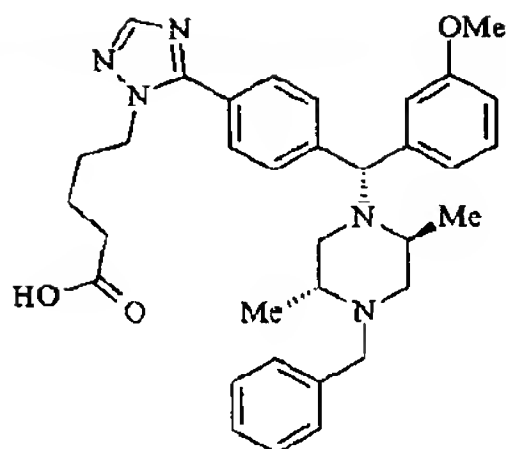
R_f : 0.40 (90/10/0.75 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide)

m/z : 596 (MH^+)

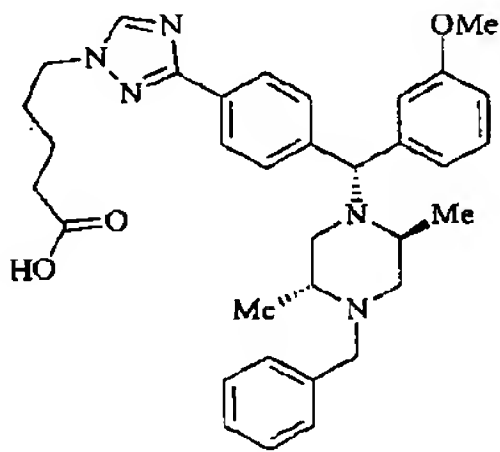
δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.95 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.28 (6H, m), 6.81 (3H, m), 5.16 (1H, s), 4.21 (2H, t), 4.10 (2H, q), 3.92 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.20 (1H, d), 2.56-2.77 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.89-2.06 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.24 (3H, t), 1.12 (6H, 2xd).

EXAMPLES 9 and 10

5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid



5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid



These compounds were prepared by a method similar to that described for Example 1 using the compound of Preparation 10 and ethyl-5-bromovalerate and subsequent saponification.

The results were as follows:

N1 isomer

-50-

 m/z : 568 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.93 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.18-7.28 (5H, m), 7.12 (1H, dd), 6.68 (2H, m), 6.56 (1H, s), 5.07 (1H, s), 4.20 (2H, t), 3.93 (1H, d), 3.60 (3H, s), 3.17 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.57 (3H, m), 2.22 (2H, t), 1.84-2.02 (4H, m), 1.556 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.02 (3H, d).

N2 isomer,

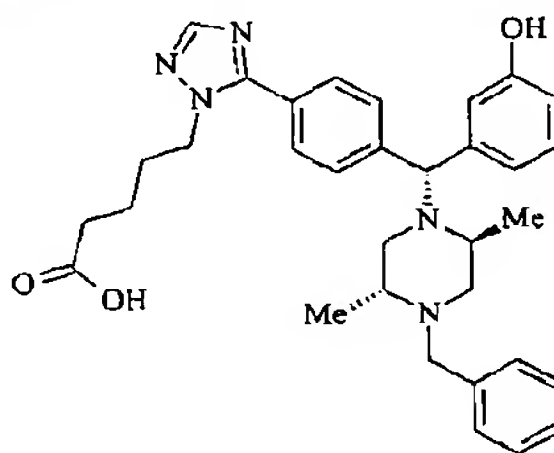
 m/z : 568 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.07 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.27 (5H, m), 7.13 (1H, dd), 6.72 (3H, m), 5.04 (1H, s), 4.18 (2H, t), 3.92 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.25 (1H, d), 2.55-2.74 (4H, m), 2.36 (2H, t), 1.94-2.10 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.10 (3H, d), 1.02 (3H, d).

-51-

EXAMPLE 11

5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid



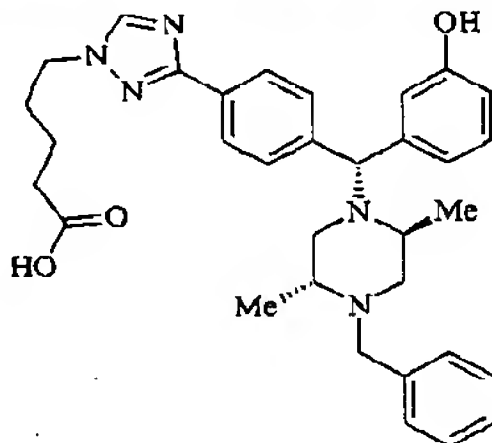
The title compound was prepared using the compound from Example 9 following a similar method to that used in Example 4.

 m/z : 554 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.90 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.19-7.28 (5H, m), 7.12 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.52 (1H, s), 5.12 (1H, s), 4.22 (2H, t), 3.93 (1H, d), 3.19 (1H, d), 2.55-2.72 (4H, m), 1.92-2.10 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.06 (6H, 2xd).

EXAMPLE 12

5-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid



The title compound was prepared using the compound from Example 10 following the procedure described in Example 4.

m/z : 554 (MH⁺)

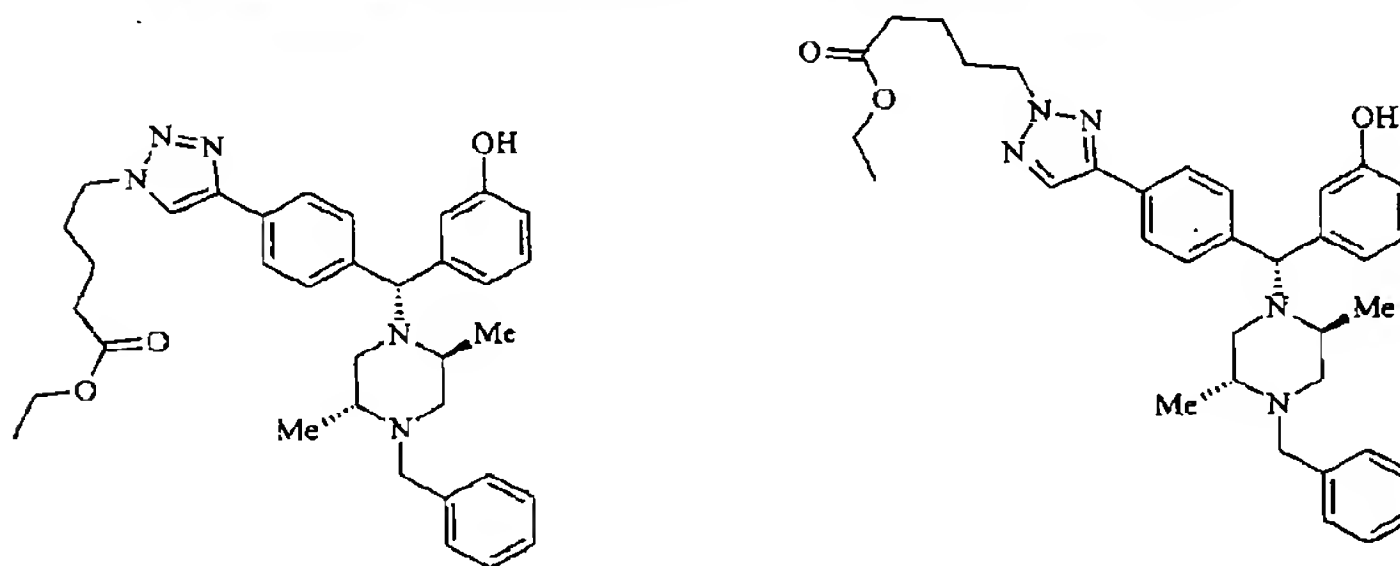
δ_H (400MHz , CD₃OD): 8.45 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.30 (5H, m), 7.15 (1H, dd), 6.69 (3H, m), 5.16 (1H, s), 4.22 (2H, t), 4.12 (1H, d), 3.52 (1H, d), 2.80 (3H, m), 2.64 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.11 (3H, d).

EXAMPLES 13 and 14

Ethyl 5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentanoate

and

Ethyl 5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pentanoate



A suspension of the compound from Preparation 16 (573mg), ethyl 5-bromovalerate (162 μ l), and potassium carbonate (418mg) in acetonitrile (15ml) was stirred under reflux for 18 hours. On cooling, the mixture was partitioned between aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate. The phases were separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a brown oil. This material was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (90/10-50/50 pentane/ethyl acetate) to afford the N2 isomer, 172mg.

m/z : 582 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.75 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.08-7.28 (6H, m), 6.74 (1H, d), 6.62 (2H, m), 5.04 (1H, s), 4.41 (2H, t), 4.08 (2H, q), 3.89 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.52-2.70 (4H, m), 2.30 (2H, t), 1.99 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.08 (3H, d), 1.02 (3H, d).

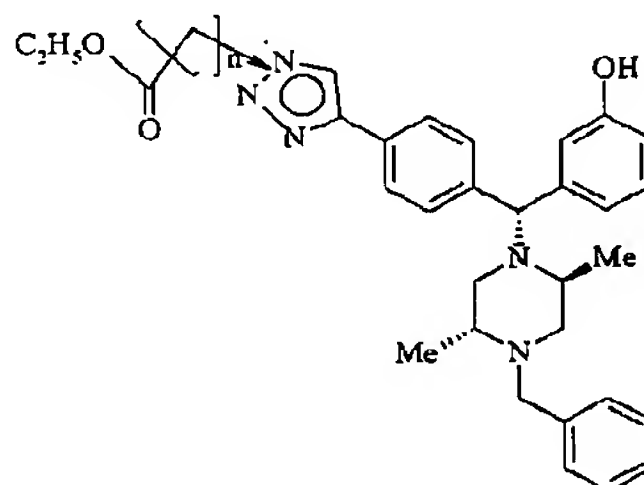
followed by the N1 isomer, 141 mg.

m/z : 582 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.70 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.10-7.30 (7H, m), 6.74 (1H, d), 6.66 (2H, m), 5.02 (1H, s), 4.38 (2H, t), 4.10 (2H, q), 3.88 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.50-2.70 (4H, m), 2.30 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.06 (6H, 2xd).

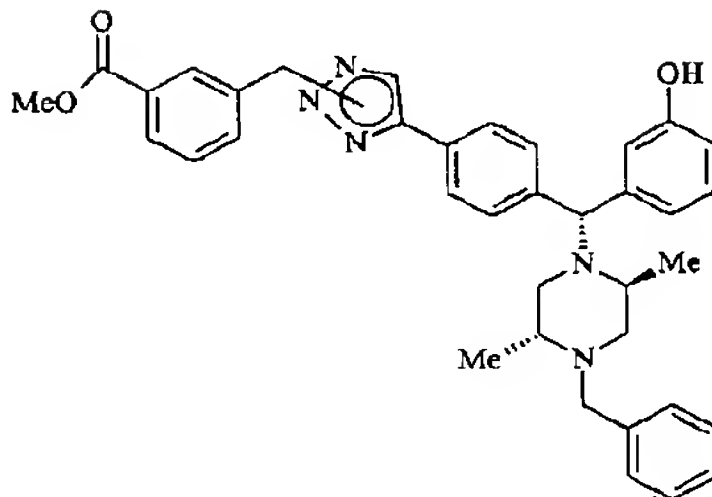
EXAMPLES 15 TO 19

The compounds of the following general formula:



were prepared by a similar method to that described for Examples 13 and 14 using the compound of Preparation 16 and the corresponding *omega*-bromoesters.

Ex	Isomer	M/z	n	¹ H nmr/analysis
15	N-1		1	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): Found: C, 66.64; H, 6.70; N, 12.94. $C_{30}H_{33}N_5O_3 \cdot 1.6 H_2O$ requires C, 66.61; H, 6.65; N, 12.92%
16	N-2		1	
17	N-2	554	2	δ (CDCl ₃): 7.80 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.36-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.07 (1H, s), 4.74 (2H, t), 4.20 (2H, q), 3.96 (1H, d), 3.20 (1H, d), 3.02 (2H, m), 2.78-2.50 (4H, m), 2.00 (3H, m), 1.25 (3H, t), 1.10 (3H, d), 1.05 (3H, m).
18	N-1	569	3	δ (CDCl ₃): 7.73 (3H, m), 7.49 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.65 (3H, m), 5.52 (1H, br s), 5.07 (1H, s), 4.47 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.92 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.40-2.20 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.15-1.05 (6H, m). [α] _D -7.4° (c=0.1) m/z 569
19	N-2	569	3	δ (CDCl ₃): 7.79 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.65 (3H, m), 5.07 (1H, br s), 5.02 (1H, br s), 4.52 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.91 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.40-2.25 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.09 (6H, m). [α] _D -10.4° (c=0.1) m/z 569

EXAMPLES 20 and 21

To a solution of the compound from Preparation 16 (2.4g) in acetonitrile (60ml) was added methyl 3-bromomethylbenzoate (0.969g) and potassium carbonate (1.75g). The reaction mixture was heated to reflux for 16hrs, after which time the reaction mixture was cooled to room temperature and tetraethyl ammonium fluoride (2.2g) was added, the reaction mixture was stirred for 25mins and then evaporated under reduced pressure. The residue was treated with sodium bicarbonate solution (1%, 80ml), and the product extracted with EtOAc (x2). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with EtOAc/hexane (1:3-1:1) to afford the title compounds as two isomers.

N2 isomer as a white foam (1.15g):

R_f 0.15 (EtOAc/hexane, 1/3, v/v).

δ_H (CDCl_3) 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.55-7.40 (4H, m), 7.3-7.1 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.65 (2H, s), 5.05 (1H, s), 3.90 (4H, t), 3.20 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).

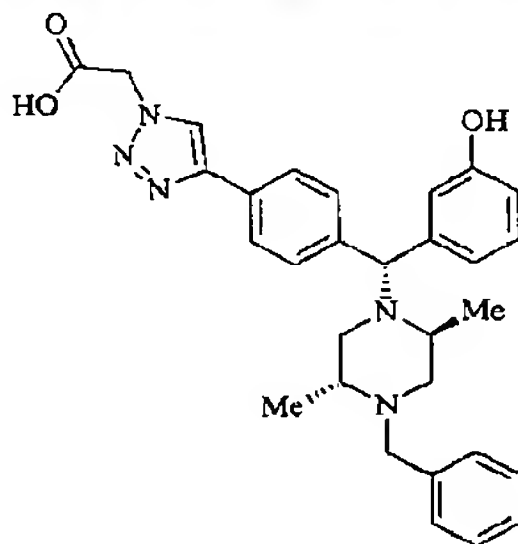
N1 isomer as a beige foam (1.0g):

R_f 0.25 (EtOAc/hexane, 1/3, v/v).

δ_{H} (CDCl₃) 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.70 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.55-7.40 (4H, m), 7.3-7.1 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.65 (2H, s), 5.05 (1H, s), 3.95 (4H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).

EXAMPLE 22

(-)-2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid



Aqueous sodium hydroxide solution (0.5ml, 2N) was added to a solution of the compound of Example 15 (152mg), in dioxan (6ml) and methanol (3ml) and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was acidified to pH 5 using 2N hydrochloric acid then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (85/15/3-80/20/4, dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide). This material was further purified on a polystyrene reverse phase resin using gradient elution (100/0-60/40 water/acetonitrile). The acetonitrile was evaporated *in vacuo* and the remaining aqueous solution was frozen and lyophilised to afford the title compound, 55mg.

m/z : 512 (MH⁺)

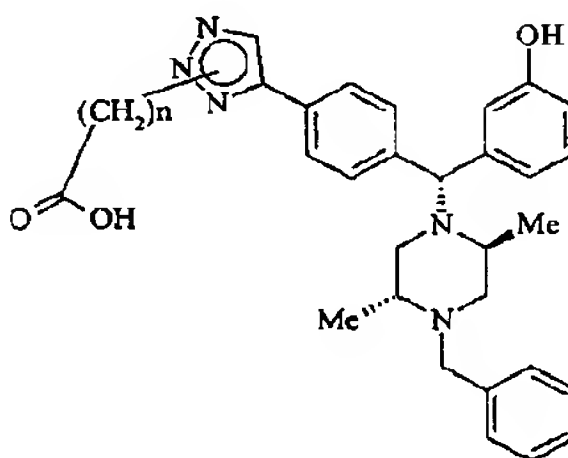
δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 9.25 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.25-7.05 (6H, m), 6.70 (2H, m), 6.60 (1H, d), 5.10 (2H, s), 4.85 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.28 (1H, s), 2.0 (2H, m), 1.0 (6H, 2xd).

Found: C, 65.28; H, 6.84; N, 13.04. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 2.1 \text{ H}_2\text{O}$ requires C, 64.98; H, 6.86; N, 13.33%

$[\alpha]_{\text{D}} -5.46$ (methanol, $c=0.33$)

EXAMPLES 23 to 27

The following compounds of the general formula:



were prepared using the procedure described in Example 22 from the corresponding esters.

Example 23. (-)-2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)acetic acid

Example 24. 3-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)propanoic acid

Example 25. 4-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-2-yl)butanoic acid

Example 26. (-)-5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pentanoic acid

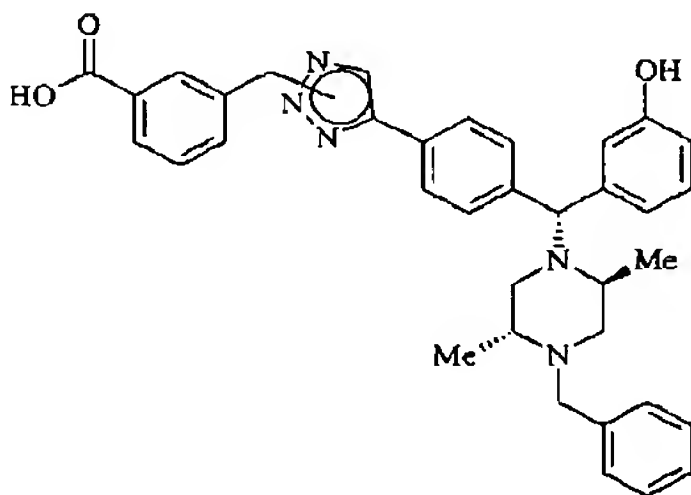
Example 27. (-)-5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pentanoic acid

Ex	Isomer	M/z	n	$[\alpha]_D^{20}$ MeOH (C=0.1)	^1H nmr
23	2	512	1	-3.20°	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.25 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.72 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.70 (2H, m), 6.60 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.85 (1H, s), 3.71 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.27 (1H, s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.0 (6H, 2xd). Found: C, 66.64; H, 6.70; N, 12.94. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1.6 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 66.61; H, 6.65; N, 12.92%
24	2	526	2	-5.20°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.10 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.90 (1H, s), 4.60 (2H, t), 3.85 (1H, d), 3.0 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.75-2.55 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.0 (6H, 2xd). Found: C, 65.41; H, 6.85; N, 12.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 2.25 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 65.76; H, 7.03; N, 12.37%
25	1	540	3		δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 8.48 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.40 (2H, t), 3.70 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.10-1.90 (4H, m), 1.03 (6H, m). Found C, 67.82; H, 7.09; N, 13.12. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 67.82; H, 7.11; N, 12.36%
26	1	554	4	-5.40°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.48 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.26 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 6.72 (2H, d), 6.62 (1H, d), 4.88 (1H, s), 4.37 (2H, t), 3.73 (1H, d), 2.57-2.72 (4H, m), 2.44 (5H, m), 2.22 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.04 (6H, 2xd). Found: C, 67.64; H, 7.12; N, 11.84. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 7/4 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 67.73; H, 7.32; N, 11.97%
27	2	554	4	-6.20°	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.14 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.27 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 6.60-6.74 (3H, m), 4.90 (1H, s), 4.41 (2H, t), 3.72 (1H, d), 2.63 (4H, m), 2.42 (4H, m), 2.18 (2H, t), 1.82-2.05 (5H, m), 1.45 (2H, m), 1.04 (6H, 2xd). Found: C, 68.92; H, 7.17; N, 12.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ requires C, 69.33; H, 7.23; N, 12.25%

EXAMPLE 28 and 29

3-[(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)methyl]benzoic acid and 3-[(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-2-yl)methyl]benzoic acid

The following compounds of the formula:



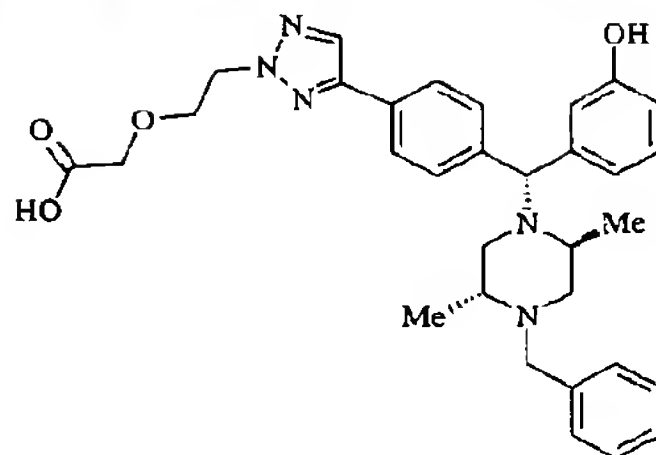
were prepared from Examples 20 and 21 following the procedure described in Example 22.

Ex	Isomer	<i>M/z</i>	¹ H nmr
28	2	588	δ_H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.75 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 5.80-5.60 (2H, 2xs), 4.95 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, m). Found: c, 52.00; H, 7.34; N, 8.37. C ₃₆ H ₃₇ N ₅ O ₃ · 3.5 H ₂ O requires C, 52.03; H, 7.76; N, 8.43%
29	1	588	δ_H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.25 (1H, s), 7.85 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.25 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 5.75 (2H, s), 4.95 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd). Found: c, 69.77; H, 6.31; N, 11.14. C ₃₆ H ₃₇ N ₅ O ₃ · 1.8 H ₂ O requires C,

Ex	Isomer	M/z	¹ H nmr
			69.72; H, 6.60; N, 11.29%.

EXAMPLE 30

2-[2-(4-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2H-1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]acetic acid



Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of the first compound of Preparation 17 (2.50g) in ethanol (150ml) at 0°C for 30 mins. The reaction mixture was then stirred at 0°C for 45 mins after which time the ethanol was evaporated under reduced pressure, the residue was redissolved in ethanol (60ml) and H₂O (60ml), warmed to room temperature and stirred for 18hrs. 2M NaOH (11.5ml) was added to the reaction mixture and stirred for 3hrs, the mixture was acidified to pH 5 using 2M HCl and the solvent evaporated under reduced pressure. The product was purified on silica gel eluting with (CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 80/20/4, v/v) to afford the N2 isomer (1.60g) as a white powder.

m/z: 556 (MH⁺)

δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 8.20 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.25 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 4.95 (1H, s), 4.55 (2H, t), 3.95 (2H, d), 3.85 (2H, m), 3.70 (1H, d), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, m).

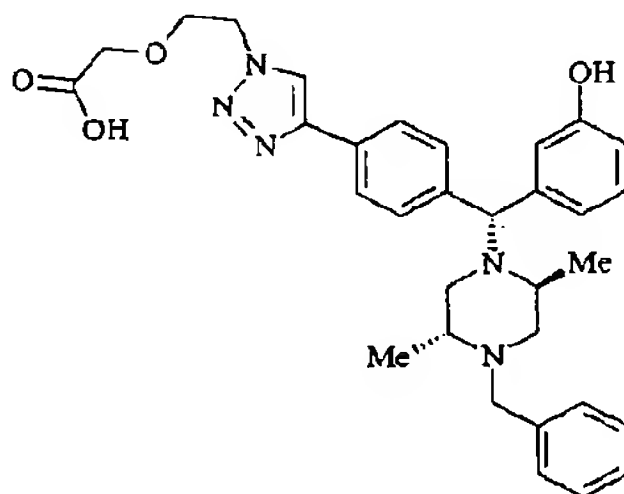
Found: c, 66.63; H, 6.84; N, 12.64. C₃₂H₃₇N₅O₄·H₂O requires C, 66.99; H, 6.85; N, 12.21%

$[\alpha]_D -2.0$ (Methanol, $c=0.1$)

EXAMPLE 31

2-[2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]acetic acid

The compound of the formula:



was prepared using a similar method to Example 30 and using the second compound of Preparation 17, to afford the title compound as a white solid (490mg).

m/z : 556 (MH^+)

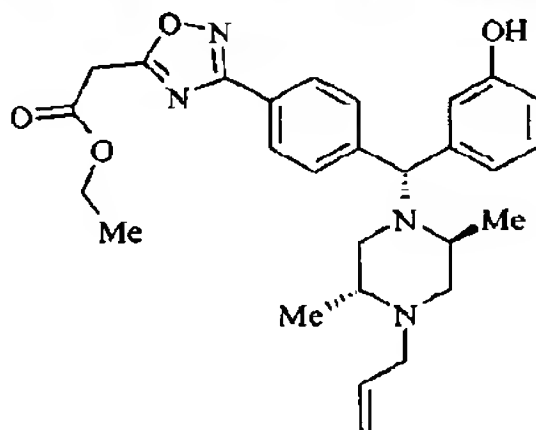
δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.70 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 4.95 (1H, s), 4.50 (2H, m), 3.95-3.70 (6H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 2.0 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd).

Found: c, 64.33; H, 7.02; N, 13.08. $C_{32}H_{37}N_5O_4 \cdot 2.25 H_2O$ requires C, 64.46; H, 7.02; N, 11.75%.

$[\alpha]_D -2.60$ (methanol, $c=0.1$)

EXAMPLE 32**EXAMPLE 33**

Ethyl 2-(3-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetate



Tetrabutylammonium hydrogen sulphate (50mg) and powdered sodium hydroxide (508mg) were added to a solution of the compound from Preparation 19 (1g). A solution of freshly distilled ethyl malonyl chloride (704ml) in dioxan (5ml) was then added dropwise to this solution and the reaction stirred at 70°C for 20 hours. On cooling, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated to dryness *in vacuo*, to give a brown oil. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (93/7/0.5-80/20/3 hexane/isopropyl alcohol/ammonium hydroxide) to afford the title compound, 485mg.

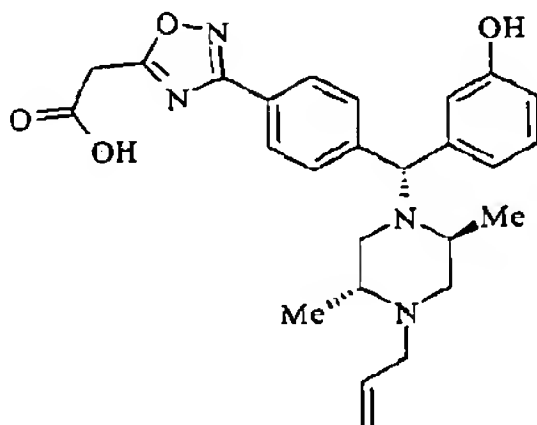
R_f : 0.37 (80/20/1.5 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide).

m/z : 491 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.99 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.62 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.19 (3H, m), 4.26 (2H, q), 4.02 (2H, s), 3.38 (1H, dd), 2.88 (2H, m), 2.48-2.68 (3H, m), 2.16 (1H, dd), 1.95 (1H, dd), 1.30 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.01 (3H, d).

EXAMPLE 34

2-(3-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetic acid



A solution of the compound from Example 33 (490mg) in acetone (45ml) was added to a suspension of lipase enzyme (*Pseudomonas cepacia*), (150mg) in phosphate buffer (pH 7.2, 0.2M, 80ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Lipase P (*Amano*) enzyme (200mg) was then added and the reaction stirred at 30 °C for a further 3 weeks. The reaction mixture was preadsorbed onto coarse grade silica gel and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide). This material was further purified over a polystyrene reverse phase resin using gradient elution (90/10-50/50 water/acetonitrile). The acetonitrile was evaporated *in vacuo* and the remaining aqueous solution was frozen and lyophilised to afford the title compound as a white solid, 63mg.

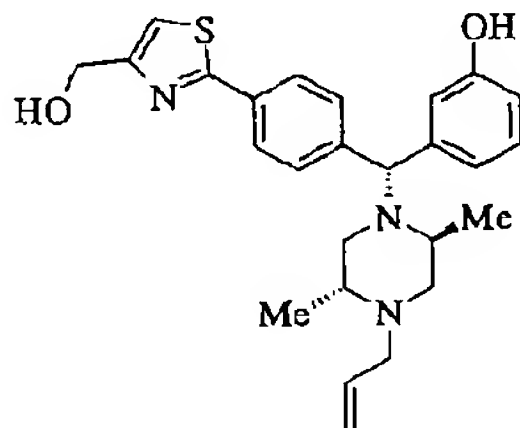
R_f : 0.31 (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.38 (1H, br s), 7.94 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.16 (1H, m), 6.68 (2H, m), 5.82 (1H, m), 5.20 (2H, 2xd), 5.08 (1H, s), 4.19 (2H, s), 3.02 (1H, dd), 2.87 (1H, d), 2.60-2.74 (3H, m), 2.28 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.12 (3H, d), 1.02 (3H, d).

Found: C, 61.80; H, 6.19; N, 11.19. $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$ requires C, 61.52; H, 6.95; N, 11.04%

EXAMPLE 35

3-((R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1,4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenylmethyl)phenol



Tetraethylammonium fluoride (56mg) was added to a solution of the compound from Preparation 26 (140mg) in acetonitrile (10ml) and the reaction stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was partitioned between ethyl acetate (20ml) and water (10ml) and the phases separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (93/7/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide). This material was then slurried in water and this suspension frozen and lyophilised to afford the title compound as a solid, 73mg.

R_f : 0.21 ((93/7/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide))

m/z : 450 (MH^+)

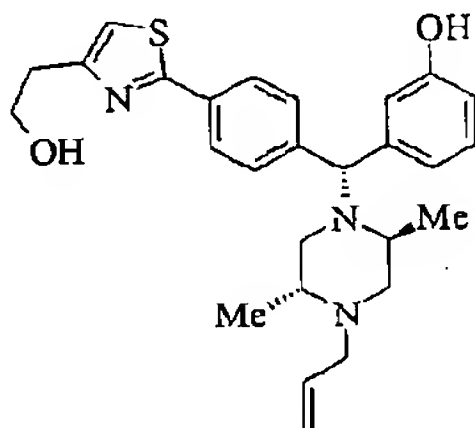
$[\alpha]_D^{25} +29.21$ ($c=0.10$ methanol)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 7.83 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.73 (2H, m), 6.65 (1H, s), 5.90 (1H, m), 5.20 (3H, m), 4.82 (2H, s), 3.40 (1H, dd), 2.94 (1H, m), 2.83 (1H, d), 2.60 (3H, m), 2.19 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.72 (1H, br s), 1.15 (3H, d), 1.02 (3H, d).

Found: C, 68.14; H, 7.06; N, 8.84. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2.5 \text{ EtOAc}$ requires C, 68.37; H, 7.11; N, 8.67%

EXAMPLE 36

3-((R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1,4-[4-(hydroxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenylmethyl)phenol



The title compound was prepared using the compound from Preparation 27 following a similar procedure to that described for Example 35, and was obtained in 95% yield.

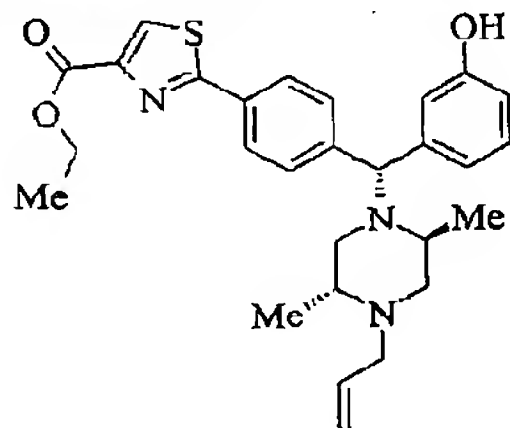
R_f : 0.38 (90/10/2 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

m/z : 464 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.83 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.19 (1H, dd), 6.97 (1H, s), 6.72 (2H, m), 6.66 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 3.99 (2H, t), 3.60 (1H, br s), 3.37 (1H, dd), 3.04 (2H, t), 2.86 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.18 (3H, d), 0.99 (3H, d).

EXAMPLE 37

Ethyl 2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate



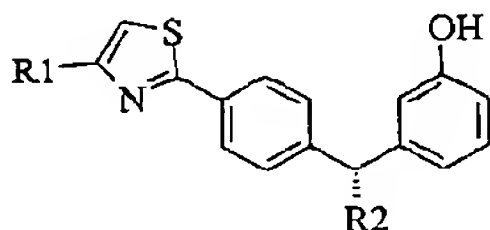
Tetraethylammonium fluoride (296mg) was added to a solution of the compound from Preparation 24 (800mg), in acetonitrile (10ml), and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, and the phases separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (96/4 dichloromethane/methanol) to afford the title compound, 580mg.

m/z : 492 (MH^+)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.14 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.54 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 6.74 (2H, m), 6.66 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.20 (3H, m), 4.46 (2H, q), 3.38 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.60 (1H, d), 2.52 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.43 (3H, t), 1.18 (3H, d), 1.01 (3H, d).

EXAMPLES 38 TO 43

The following compounds of the general formula :



were prepared by desilylation of the corresponding silyl ethers, by similar methods to that described in Example 37.

Example 38. ethyl 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-yl)acetate

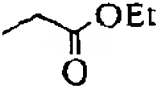
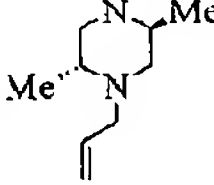

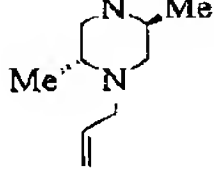

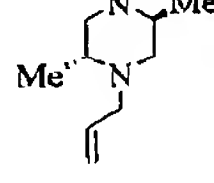
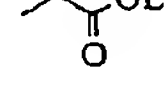
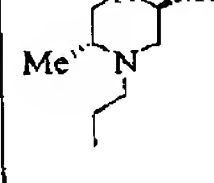
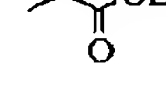
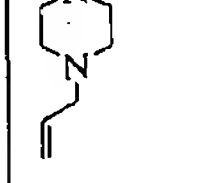
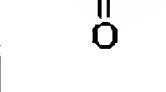
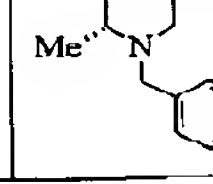
Example 39. ethyl 2-[2-(2-4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl-1,3-thiazol-4-yl)ethyl]aminoacetate

Example 40. ethyl 2-[[2-(2-4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl-1,3-thiazol-4-yl)ethyl](methyl)amino]acetate

Example 41. ethyl 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-propyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-yl)acetate

Example 42. ethyl 2-(2-4-[(4-allylpiperazino)(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl-1,3-thiazol-4-yl)acetate

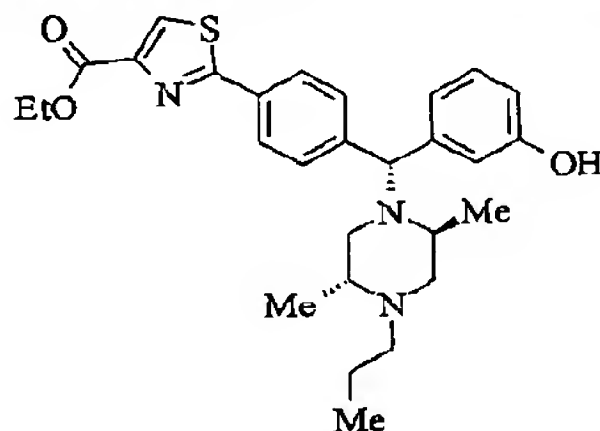
Example 43. ethyl 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-yl)acetate

Ex	R1	R2	m/z	¹ H nmr
38			506	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.73 (2H, m), 6.63 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 5.18 (3H, m), 4.21 (2H, q), 3.90 (2H, s), 3.37 (1H, dd), 2.85 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.16 (3H, d), 1.01 (3H, d).
39			535	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.83 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.14 (2H, m), 6.67 (2H, m), 6.58 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.19 (3H, m), 4.18 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.39 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 2.81 (1H, d), 2.48-2.66 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.11 (3H, d), 1.02 (3H, d).
40			549	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.16 (2H, m), 6.73 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.44 (1H, br s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.20 (2H, q), 3.95 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.91 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.15 (3H, d), 1.02 (3H, d). [α] _D +13.34, c=0.013
41			508	δ_H (400MHz, CDCl ₃): 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.17 (2H, m), 6.72 (2H, m), 6.60 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.20 (2H, q), 3.89 (2H, s), 2.84 (1H, dd), 2.60 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.20 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.41-1.61 (3H, m), 1.27 (3H, t), 1.16 (3H, d), 0.99 (3H, d), 0.87 (3H, t).
42			478	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.06 (1H, dd), 5.77 (2H, m), 5.12 (2H, m), 4.22 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.85 (2H, s), 2.94 (2H, d), 2.27-2.44 (8H, m), 1.19 (3H, t).
43			556	δ_H (400MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.50 (3H, m), 7.28 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.63 (1H, d), 4.94 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.85 (2H, s), 3.74 (1H, d), 3.26 (1H, m), 2.63

				(4H, m), 1.98 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.04 (6H, 2xd).
--	--	--	--	--

EXAMPLE 44

Ethyl 2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-propyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate



A solution of the compound from Preparation 31 (400mg), propionaldehyde (86 μ l), acetic acid (56ml) and sodium triacetoxyborohydride (375mg) in tetrahydrofuran (5ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (25ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (25ml), and the phases separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x25ml), the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (98/2-95/5 dichloromethane/methanol) to afford the title compound as a brown oil, 395mg.

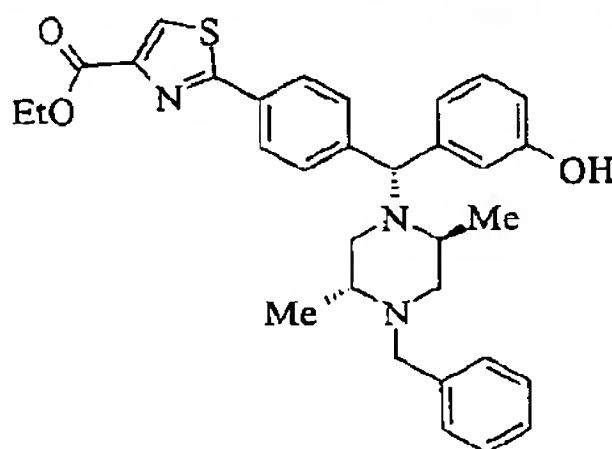
R_f : 0.62 (85/15 dichloromethane/methanol)

m/z : 494 (MH^+)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 8.14 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.16 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.65 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.45 (2H, q), 2.92 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.52 (2H, m), 1.42 (3H, t), 1.16 (3H, d), 1.04 (3H, d), 0.90 (3H, t).

EXAMPLE 45

Ethyl 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate

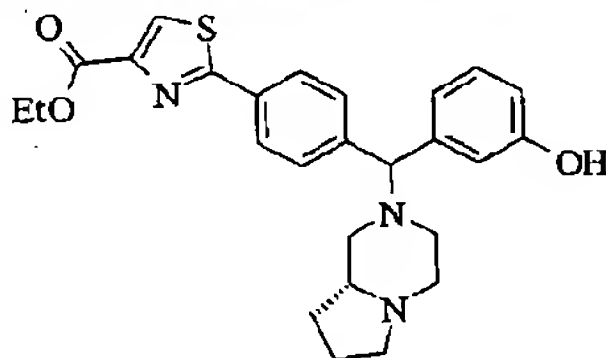


The title compound was prepared following a similar procedure to that described in Example 44 and using the compound of Preparation 31 and benzaldehyde, and was obtained as a light brown oil, 88%.

R_f : 0.31 (dichloromethane/methanol)

m/z : 542 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.14 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.15-7.32 (6H, m), 6.79 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.68 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.45 (2H, q), 3.92 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.63 (3H, m), 2.04 (2H, m), 1.42 (3H, t), 1.10 (6H, 2xd).

EXAMPLES 46 and 47**Ethyl 2-{4-[(8aR)perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate**

A suspension of the compounds from Preparation 38 (800mg) and 40 (317mg), and potassium carbonate (1.1g) in acetonitrile (6ml) was stirred under reflux for 18 hours. On cooling, the reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*, to give a brown oil. This material was purified by HPLC using a chiralpak AD column (2x25cm), eluting at 9ml/min with 70/30 hexane/isopropanol containing 0.6% trifluoroacetic acid and 0.4% diethylamine. The two separated products were each further purified by column chromatography over silica gel (90/10 dichloromethane/methanol) to afford the diastereoisomers of the title compound, isomer 1, 300mg.

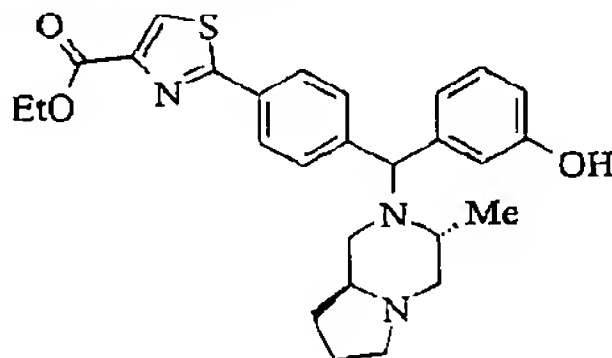
m/z : 464 (MH^+)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.12 (1H, s), 7.93 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.16 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.68 (1H, d), 4.98 (1H, br s), 4.44 (2H, q), 4.30 (1H, s), 2.94-3.12 (3H, m), 2.80 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.42 (3H, t), 0.91 (4H, m).

200mg, of the second isomer was also isolated.

EXAMPLE 48

Ethyl 2-{4-[(3*R*,8*aS*)-3-methylperhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl](3-hydroxyphenyl)methyl}phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate



A suspension of the compounds from Preparations 38 (1.2g) and 41 (533mg) and potassium carbonate (1.7g) in acetonitrile (20ml) was stirred under reflux for 18 hours. On cooling, the mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the phases separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel, (hexane/isopropanol/ammonium hydroxide), and again (95/5 ethyl acetate/triethylamine) to afford the title compound as a mixture of diastereoisomers, 125mg.

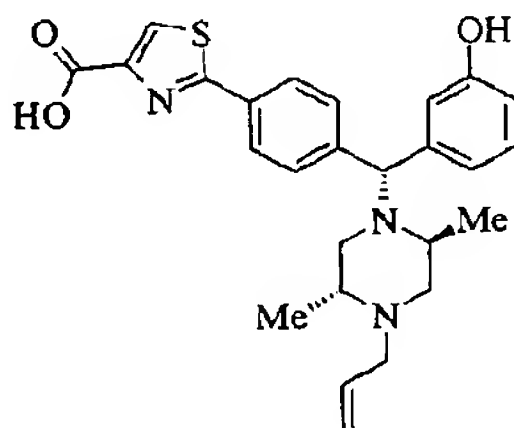
R_f : 0.39 (95/5 ethyl acetate/triethylamine)

m/z : 478 (MH^+)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 8.14 (1H, s), 7.93 (2H, d), 7.21 (2H, m), 7.12 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.50 (1H, br s), 5.38 (1H, s), 4.42 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.85 (1H, d), 2.57 (1H, m), 2.14 (3H, m), 1.70 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.22 (4H, m).

EXAMPLE 49

(+)-2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid



Aqueous sodium hydroxide solution (3ml, 2N) was added to a solution of the compound from Example 37 (580mg), in dioxan (6ml) and methanol (3ml) and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was acidified to pH 5 using 2N hydrochloric acid then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (85/15/2.5-80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide). This material was further purified on a polystyrene reverse phase resin using gradient elution (100/0-50/50 water/acetonitrile). The acetonitrile was evaporated *in vacuo* and the remaining aqueous solution was frozen and lyophilised to afford the title compound, 410mg.

R_f : 0.22 (80/20/3 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

m/z : 464 (MH^+)

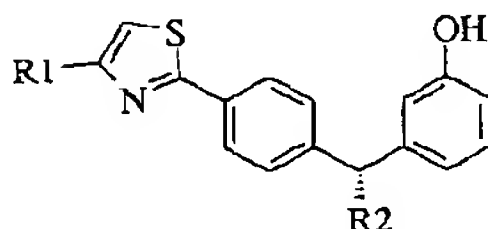
$[\alpha]_D + 15.0$ ($c=0.08$, methanol)

δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.34 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.51 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 6.70 (3H, m), 5.79 (1H, m), 5.18 (1H, d), 5.10 (1H, d), 5.00 (1H, s), 3.17 (1H, dd), 2.88 (1H, m), 2.75 (1H, dd), 2.56 (3H, m), 2.12 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.96 (3H, d).

Found: C, 63.72; H, 6.13; N, 8.65. $C_{26}H_{29}N_3O_3S \cdot 2/5CH_2Cl_2$ requires C, 63.73; H, 6.04; N, 8.44%.

EXAMPLES 50 to 59

The following compounds of the general formula :



were prepared from the corresponding esters using a similar method to that described for Example 49.

Example 50. 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

Example 51. 2-[2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)ethyl]aminoacetic acid

Example 52. 2-[[2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)ethyl](methyl)amino]acetic acid

Example 53. 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-propyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

Example 54. 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-propyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

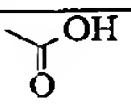
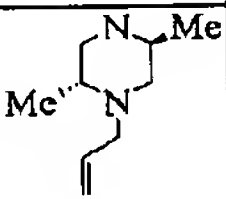
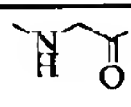
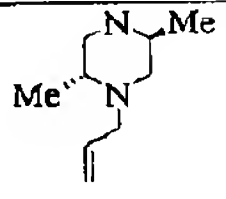

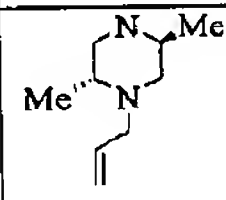
Example 55. 2-(2-{4-[(4-allylpiperazino)(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

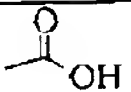
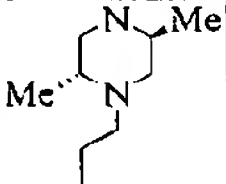
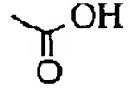
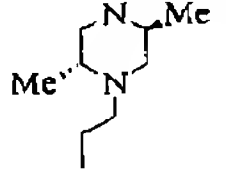
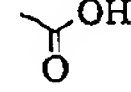

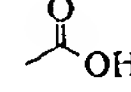
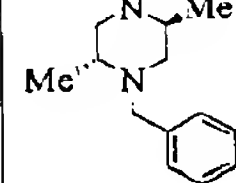
Example 56. 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

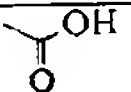
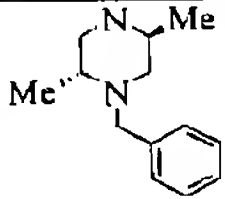
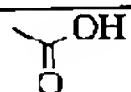
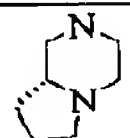
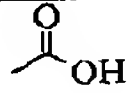
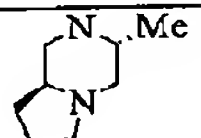
Example 57. 2-(2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

Example 58. 2-(2-{4-[(8*aR*)perhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

Example 59. 2-{4-[[[(3*R*,8*aS*)-3-methylperhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl](3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

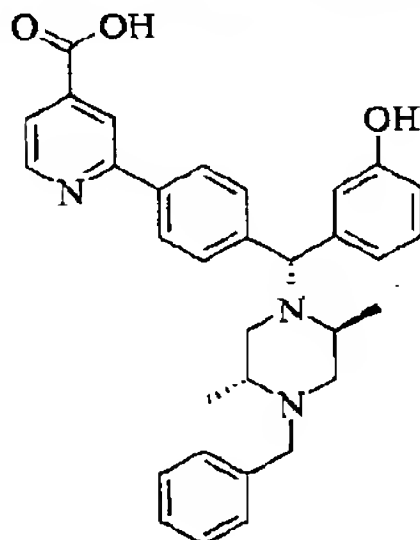
Ex	R1	R2	<i>m/z</i>	$[\alpha]_D$	¹ Hnmr/Analysis
50			478	+20.67 c=0.12	δ_H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.82 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 6.68 (3H, m), 5.77 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.74 (2H, s), 3.16 (1H, dd), 2.84 (1H, m), 2.62 (1H, dd), 2.54 (3H, m), 2.08 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.06 (3H, d), 0.94 (3H, d). Found: C, 64.83; H, 6.36; N, 8.42. C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃ S.6/5H ₂ O requires C, 64.96; H, 6.74; N, 8.42%
51			507	+22.37 c=0.11	δ_H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.83 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 6.67 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.97 (2H, s), 3.40 (1H, br s), 3.24 (2H, s), 3.15 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.93 (3H, d). Found: C, 63.00; H, 6.84; N, 10.37. C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₃ S.3/2H ₂ O requires C, 63.02; H, 6.99; N, 10.50%
52			521	+17.60 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.84 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 6.68 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.17 (3H, m), 2.86 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.54 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.09 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.05 (3H, d), 0.92 (3H, d). Found: C, 63.43; H, 7.04; N, 10.18. C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₃ S.3/2H ₂ O requires C, 63.59; H, 7.18; N, 10.23%

Ex	R1	R2	m/z	$[\alpha]_D$	$^1\text{Hnmr/Analysis}$
53			466	+17.20 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.34 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.66 (1H, d), 4.95 (1H, s), 2.80 (1H, d), 2.65 (1H, m), 2.56 (1H, d), 2.44 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.38 (2H, m), 1.08 (3H, d), 0.96 (3H, d), 0.80 (3H, t). Found: C, 57.60; H, 7.34; N, 7.75. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 9/4\text{H}_2\text{O}$ requires C, 57.50; H, 7.34; N, 7.75%
54			480	+23.0 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.29 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.12 (1H, dd), 6.70 (2H, m), 6.05 (1H, d), 4.94 (1H, s), 3.76 (2H, s), 3.17 (2H, t), 2.78 (1H, d), 2.64 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.08 (3H, d), 0.94 (3H, d), 0.81 (3H, t). Found: C, 64.82; H, 6.78; N, 8.41. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ requires C, 65.16; N, 7.09; N, 8.44%
55			450		δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 7.81 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.82 (2H, m), 6.56 (1H, d), 5.78 (1H, m), 5.15 (1H, d), 5.08 (1H, d), 4.20 (1H, s), 3.69 (2H, s), 2.92 (2H, d), 2.27-2.42 (8H, m).
56			514	-8.80 c=0.10	δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 9.38 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.28 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.4.94 (1H, s), 3.74 (1H, d), 3.56 (2H, s), 2.64 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.05 (6H, m). Found: C, 66.06; H, 6.43; N, 8.08. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 17/10\text{H}_2\text{O}$ requires C, 66.20; H, 6.37; N, 7.72%

Ex	R1	R2	m/z	$[\alpha]_D$	$^1\text{Hnmr/Analysis}$
57			528	-0.6 c=0.11	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 7.81 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.41 (1H, s), 7.26 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 6.63 (1H, d), 4.92 (1H, s), 3.70 (2H, s), 3.17 (2H, s), 2.64 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.02 (6H, m).
58			436	+36.7 c=0.12	δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 9.40 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.89 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 6.82 (2H, m), 6.57 (1H, d), 4.30 (1H, s), 2.90 (3H, m), 2.69 (1H, d), 2.24 (1H, m), 2.06 (3H, m), 1.65 (4H, m), 1.21 (1H, m). Found: C, 61.76; H, 5.60; N, 9.27. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ requires C, 62.32; H, 6.10; N, 9.08%
59			450		δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 9.20 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.94 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 6.74 (1H, d), 6.60 (1H, d), 5.30 (1H, s), 2.79-2.96 (4H, m), 2.00-2.22 (3H, m), 1.18 (3H, d). Found: C, 58.80; H, 6.27; N, 8.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 3.33/10\text{H}_2\text{O}$ requires C, 58.99; H, 6.65; N, 8.25%

EXAMPLE 60

2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl} isonicotinic acid



Potassium Hydroxide (0.29g) was added to a solution of the compound of Preparation 73 (0.47g) in n-butanol (30ml). The reaction mixture was heated under reflux for 16hrs, after which time the cooled mixture was neutralised to pH 6.5 with 2N HCl and evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with H₂O/MeOH (1/1, v/v) (6ml) and loaded onto a polystyrene gel reverse phase column and the product was eluted with H₂O followed by an elution gradient of H₂O/MeOH (55/45-15/85, v/v). The MeOH was evaporated under reduced pressure and the remaining aqueous solution was frozen and lyophilised to afford the title compound as a white solid (343mg).

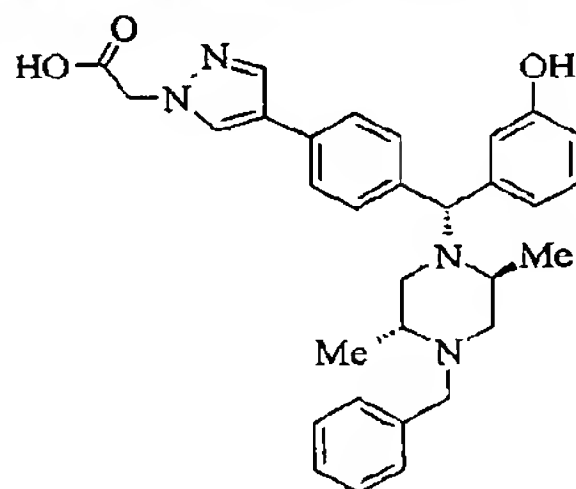
R_f 0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/ 0.88NH₃, 80/20/4, v/v).

δ_H (300MHz, DMSO) : 8.60 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.62 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.39-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.00 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.60 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).

Analysis : Found C, 68.71; H, 6.05; N, 7.35; C₃₂H₃₃N₃O₃·3 H₂O requires C, 68.43; H, 7.00; N, 7.48%.

EXAMPLE 61

2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)acetic acid



The title compound was prepared using a sequence of reactions as described for Example 37 followed by a similar method to that described for Example 22 and using the compound of Preparation 49.

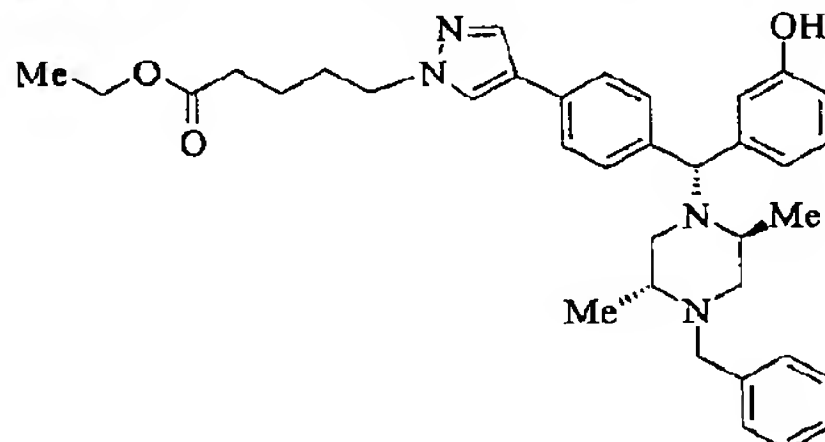
R_f 0.2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 16/20/4, v/v).

δ_H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.00 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.35-7.05 (8H, m), 6.75 (2H, d), 6.60 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.70 (2H, s), 3.85 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.05 (6H, m).

Analysis : Found C, 63.63; H, 6.75; N, 9.58; $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ requires, C, 63.90; H, 7.27; N, 9.62%.

EXAMPLE 62

Ethyl 5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)pentanoate



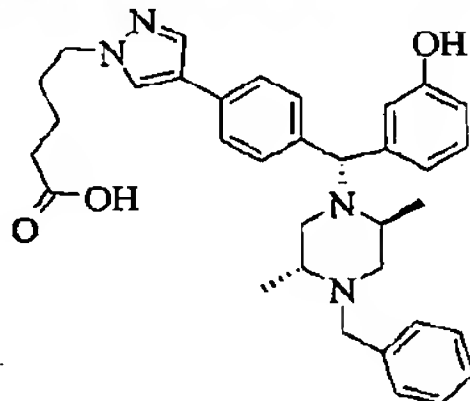
The title compound was prepared using a similar method to that described for Example 13 using the compound of Preparation 48 and ethyl-5-bromovalerate. The crude product was purified by column chromatography over silica gel eluting with (ethyl acetate/pentane, 1/2, v/v), followed by a second column eluting with (pentane/isopropanol/0.88 ammonium hydroxide, 90/10/0.75, v/v) to afford the title compound as a oil.

R_f 0.1 (ethyl acetate/pentane, 1/2, v/v)

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 7.76 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.45-7.10 (10H, m), 6.80-6.64 (3H, m), 6.22 (1H, s), 5.02 (1H, br s), 4.16 (4H, m), 3.91 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.30 (4H, m), 2.10-1.90 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.22 (3H, t), 1.05 (6H, m).

EXAMPLE 63

5-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)pentanoic acid



The title compound was prepared by the method of Example 22 using the compound of Example 62.

R_f 0.2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/4, v/v)

m/z 553 (MH^+)

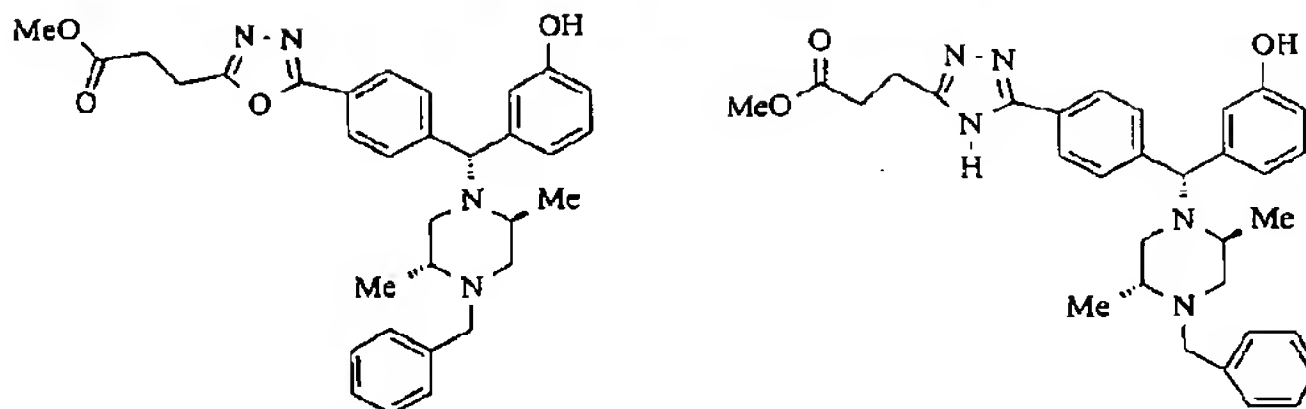
δ_H (300MHz, DMSO) : 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.40-7.15 (7H, m), 7.05 (1H, t), 6.80-6.60 (3H, m), 4.80 (1H, s), 4.05 (1H, t), 3.75 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.70-2.55 (4H, m), 2.00 (4H, t), 1.80 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.00 (6H, 2xd).

EXAMPLES 64 and 65

Methyl 3-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanoate

AND

Methyl 3-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propanoate



1,4-dimethoxy-4-oxo-1-butaniminium hydrochloride (J. Med. Chem., 1991, 34, 2468-73) (89mg) was added to a solution of the compound of Preparation 51 (213mg) in MeOH (10ml). the reaction mixture was refluxed for 48hrs and then partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated and washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc/Pentane (1/1, v/v) to afford Example 64 as a white foam (88mg).

R_f 0.45 (ether).

m/z : 541 (MH^+)

δ (CDCl_3): 7.88 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.70-6.60 (3H, m), 5.07 (2H, m), 3.88 (1H, d), 3.70 (3H, s), 3.25-3.10 (3H, m), 2.89 (2H, m), 2.75-2.50 (4H, m), 2.03-1.94 (2H, m), 1.06 (6H, m).

Found M^+ 541.282 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ requires M 541.2815

followed by Example 65 as a white foam (48mg).

R_f 0.19 (ether)

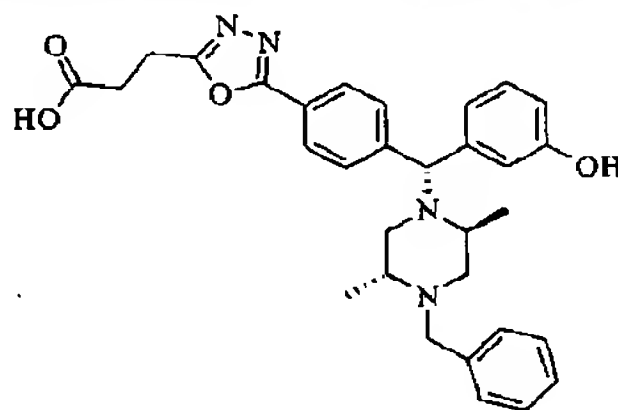
m/z : 540 (MH^+) .

δ ($CDCl_3$): 7.83 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.30-7.05 (6H, m), 6.75-6.60 (3H, m), 5.02 (1H, br s), 3.86 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.17 (1H, d), 3.10 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 2.05-1.95 (2H, m), 1.02 (6H, m).

Found M^+ 540.2965 $C_{32}H_{37}N_3O_3$ requires M 540.2975

EXAMPLE 66

3-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanoic acid



The title compound was prepared using a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 64.

R_f 0.47 (CH_2Cl_2 /MeOH/AcOH, 80/20/1, v/v).

m/z 527 (MH^+)

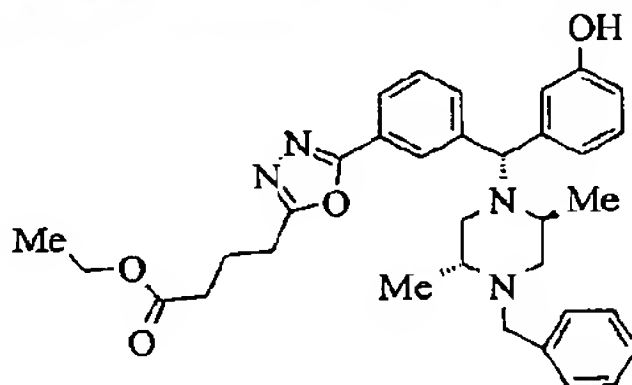
δ_H (300MHz, DMSO) : 7.85 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.25-7.05 (6H, m), 6.70-6.55 (3H, m), 4.95 (1H, s), 3.71 (1H, d), 3.21 (1H, d), 3.01 (2H, t), 2.65-2.40 (6H, m), 2.00-1.85 (2H, m), 0.99 (6H, m).

Analysis : Found C, 64.70; H, 6.08; N, 9.58. $C_{31}H_{34}N_4O_4 \cdot 2.75 H_2O$ requires C, 64.62; H, 6.91; N, 9.72%.

$[\alpha]_D -3.0^\circ$, $c=0.1$ /methanol.

EXAMPLE 67

Ethyl 4-(5-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoate



Iodine (827mg) and triphenylphosphine (855mg) were mixed in CH₂Cl₂ (10ml) and stirred at room temperature for 15mins. The compound of Preparation 55 (475mg) was added to the mixture followed by triethylamine (675mg). The reaction mixture was stirred for 18hrs after which time the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and pre-absorbed onto silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc/Hexane (10/90-100% EtOAc, v/v) to afford the title compound as a solid (1.16g).

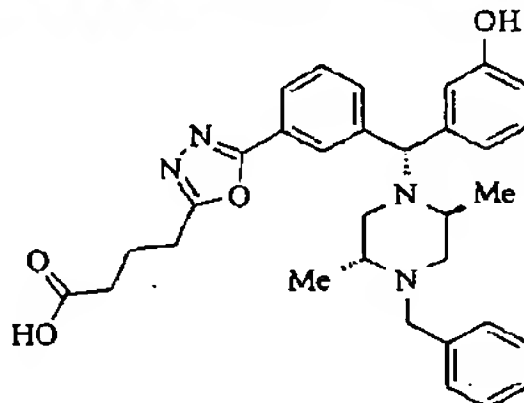
The title compound was isolated as a minor component from the reaction - the major component of which was the corresponding phenolic ester.

R_f 0.59 (EtOAc/Pentane, 1/1, v/v).

m/z : 711 (MH⁺) .

EXAMPLE 68

4-(5-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic acid



The title compound was prepared using a similar method to that described for Example 22 using the crude product of Example 67 containing the title compound as the major component. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/MeOH (95/5, v/v) to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1, v/v).

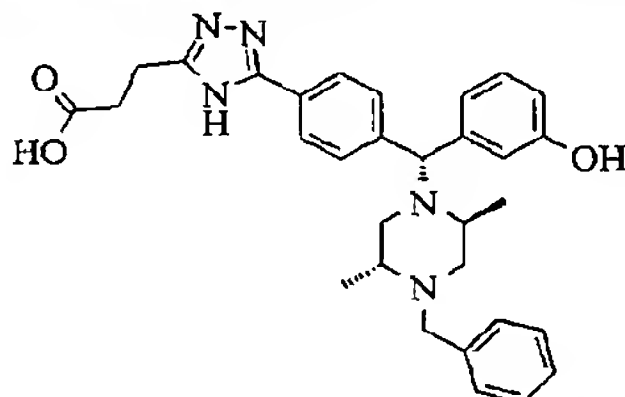
m/z : 541 (MH⁺)

δ_H (300MHz, DMSO) : 12.11 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.30-7.05 (6H, m), 6.75-6.60 (3H, m), 4.98 (1H, s), 3.72 (1H, d), 2.94 (2H, t), 2.80-2.50 (4H, m), 2.37 (2H, t), 2.10-1.90 (4H, m), 1.10 (6H, m).

[α]_D -2.60°, c=0.1/methanol.

EXAMPLE 69

3-(S-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propanoic acid



1M NaOH (1ml) was added to a solution of the compound of Example 65 (29mg) in dioxan (1ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 18hrs after which time the reaction mixture was loaded directly on to an ion exchange column (AG-50 sulphonic acid resin). The product was eluted through the column with H₂O (100ml), and then with 1% 0.88NH₃ (200ml) followed by 2% 0.88NH₃ (300ml). The aqueous solution was then frozen and lyophilised to afford the title compound as a white solid (8mg).

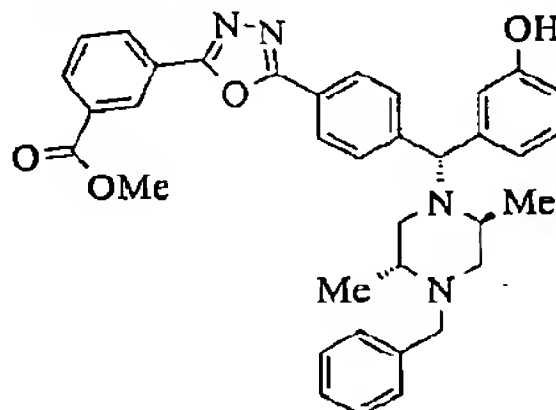
R_f 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 80/20/1, v/v).

m/z : 526 (MH⁺)

δ_H (300MHz, DMSO) : 9.25 (1H, s), 7.83 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.25-7.00 (6H, m), 6.70-6.55 (3H, m), 4.87 (1H, s), 3.70 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.87 (2H, m), 2.70-2.40 (6H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 0.99 (6H, m).

EXAMPLE 70

Methyl 3-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzoate



The title compound was prepared using a similar method to that described for Example 67 using the compound of Preparation 56.

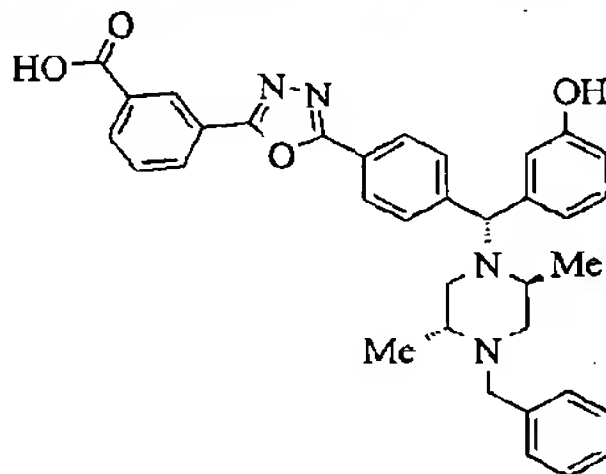
R_f 0.73 (Ether).

m/z : 589 (MH^+) .

δ ($CDCl_3$): 8.76 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.07 (2H, d), 7.70-7.60 (3H, m), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.70 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 5.03 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 3.92 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.80-2.60 (4H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.11 (6H, m).

EXAMPLE 71

3-[(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzoic acid



The title compound was prepared and purified by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 70 to afford a cream solid.

R_f 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, 90/10/1, v/v).

m/z : 575 (MH^+) .

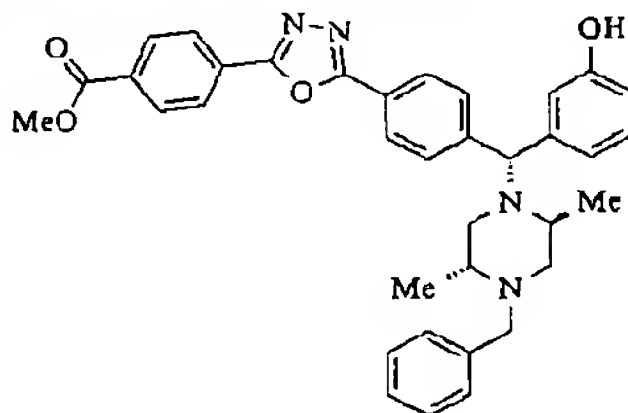
δ_H (300MHz, DMSO) : 9.35 (1H, bs), 8.58 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.06 (2H, d), 7.69 (1H, t), 7.63 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.75-6.60 (3H, m), 5.01 (1H, s), 3.74 (1H, d), 3.28 (2H, m), 2.70-2.55 (4H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 1.05 (6H, m).

Analysis : Found C, 66.01; H, 6.13; N, 9.01; $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3.4\text{H}_2\text{O}$ requires C, 66.11; H, 6.47; N, 8.81%.

$[\alpha]_D -4.60^\circ$, $c=0.1/\text{methanol}$.

EXAMPLE 72

Methyl 4-(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzoate



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 67 using the compound of Preparation 57 to afford the title compound as a white solid.

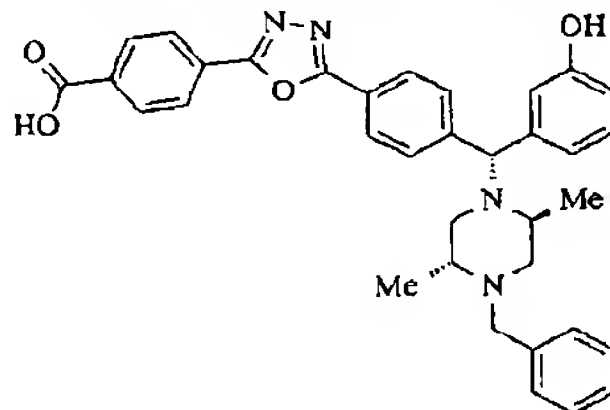
R_f 0.75 (Ether).

m/z : 589 (MH^+) .

δ ($CDCl_3$): 8.21 (4H, m), 8.06 (2H, d), 7.64 (2H, d), 7.35-7.15 (6H, m), 6.85-6.70 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 5.03 (1H, br s), 3.97 (3H, s), 3.92 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.11 (6H, m).

EXAMPLE 73

4-[(5-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzoic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the compound of Example 72, to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.68 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, 90/10/1, v/v).

m/z : 575(MH^+) .

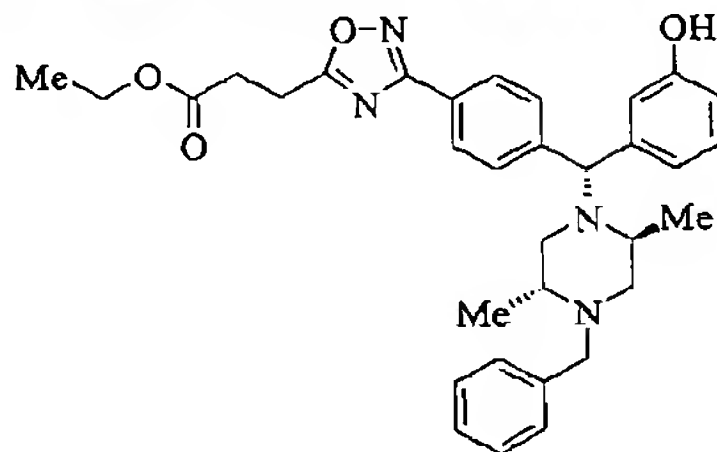
δ_H (300MHz, DMSO) : 9.34 (1H, s), 8.30-8.00 (6H, m), 7.63 (2H, m), 7.40-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.02 (1H, bs), 3.77 (1H, bs), 3.28 (2H, m), 2.80-2.30 (4H, m), 2.20-1.95 (2H, m), 1.05 (6H, m).

Analysis : Found C, 68.74; H, 6.11; N, 8.89; $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ requires C, 68.84; H, 6.27; N, 9.17%.

$[\alpha]_D$ -7.80°, $c=0.1/\text{methanol}$.

EXAMPLE 74

Ethyl 3-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoate



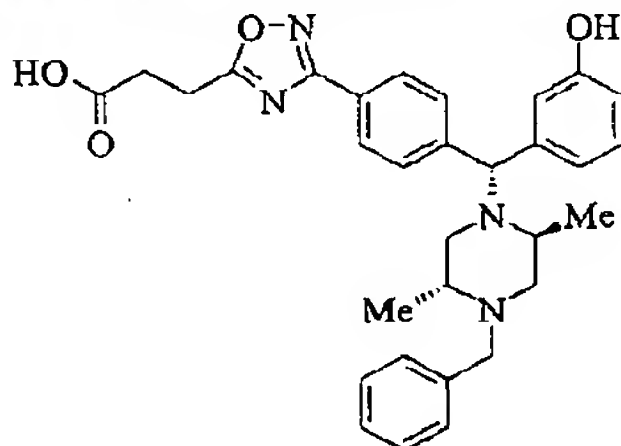
Sodium hydroxide (180mg) was added to a solution of the product from Preparation 21 (400mg) in dioxan (15ml) followed by addition of tetrabutyl ammonium sulphate (25mg) and ethyl succinyl chloride (222mg) in dioxan (10ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 mins and then heated to reflux for 18hrs, after which time the reaction mixture was filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Pentane/Ether (60/40, v/v) to afford the title compound as an oil (74mg).

m/z : 556 (MH^+) .

δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.95 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.35-7.15 (6H, m), 6.82-6.65 (3H, m), 5.10 (1H, s), 4.18 (2H, q), 3.90 (1H, d), 3.25 (3H, m), 2.92 (2H, t), 2.75-2.50 (4H, m), 2.02 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.10 (6H, dd).

EXAMPLE 75

3-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 74, to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.16 (methyl isobutyl ketone/acetic acid/water; 2/1/1).

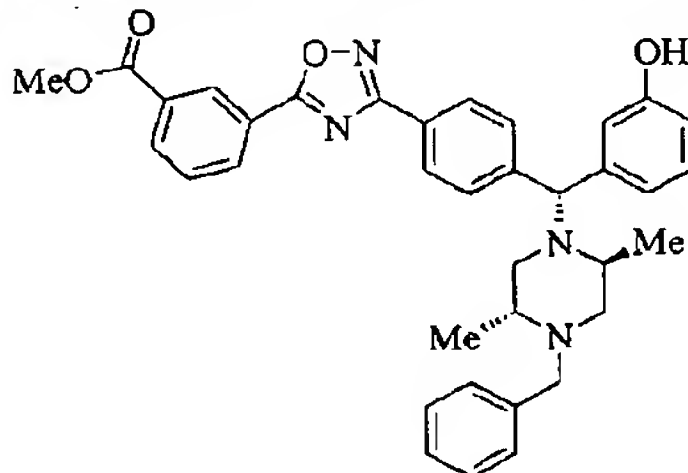
m/z : 527 (MH^+) .

δ_H (400MHz, DMSO) : 7.85 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.22-7.08 (6H, m), 6.70-6.60 (3H, 2xd), 4.95 (1H, s), 3.70 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.95 (2H, t), 2.60 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.00 (6H, m).

$[\alpha]_D$ -1.60°, $c=0.1$ /methanol.

EXAMPLE 76

Methyl 3-(3-{4-[(*R*)-1-[(*2S,5R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoate



Monomethyl isophthaloyl chloride (446mg) was added to a stirred solution of the product from Preparation 21 (500mg) in pyridine (20ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1hr and then heated to reflux for 18hrs after which time the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene and CH_2Cl_2 .

The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /Ether (95/5, v/v) to afford the title compound (228mg).

R_f 0.3 (CH_2Cl_2 /Ether, 95/5, v/v).

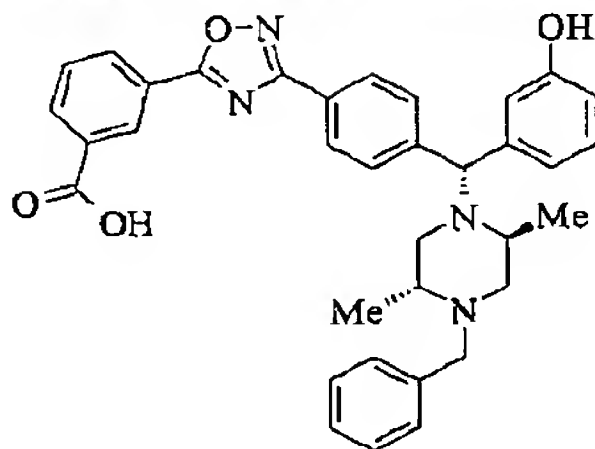
m/z : 589 (MH^+) .

Analysis : Found C, 72.31; H, 6.21; N, 9.23; $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ requires C, 72.34; H, 6.24; N, 9.37%.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.90 (1H, s), 8.4 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.10 (2H, d), 7.60 (3H, m), 7.35-7.15 (6H, m), 6.85-6.70 (3H, m), 5.14 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.92 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.12 (6H, m).

EXAMPLE 77

3-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 76 to afford the title compound as a white solid.

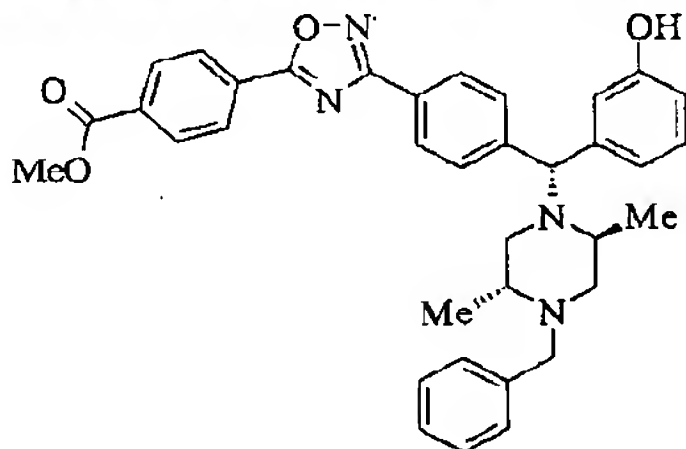
R_f 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v).

m/z : 575 (MH^+) .

δ_H (300MHz, DMSO) : 8.65 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.05 (2H, d), 7.75 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.70 (3H, m), 5.00 (1H, s), 3.75 (1H, d), 2.60 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.05 (6H, m).

Analysis : Found C, 69.07; H, 5.77; N, 9.00; $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$ requires C, 69.35; H, 6.24; N, 9.24%.

$[\alpha]_D -8.0^\circ$, $c=0.1/\text{methanol}$.

EXAMPLE 78**Methyl 4-(3-4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoate**

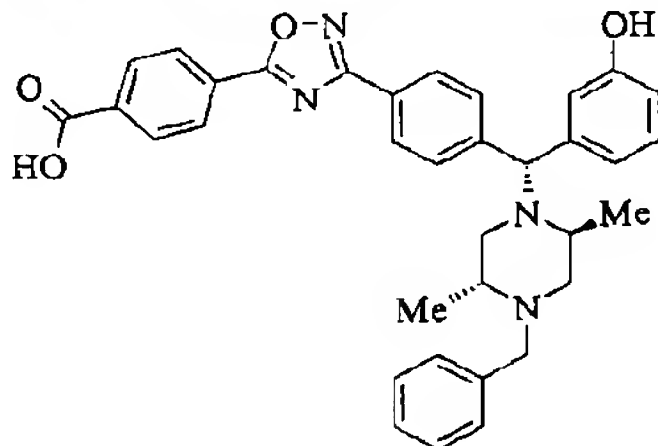
To a stirred solution of the compound of Preparation 21 (500mg) in CH_2Cl_2 (6ml) was added monomethyl terphthalate (223mg), N-methyl morpholine (0.2ml), dimethylaminopyridine (68mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (260mg) respectively. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18hrs, the solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between EtOAc/ H_2O . The organic phase was separated and washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (629mg) which was used immediately without further purification. The above intermediate (629mg) was dissolved in pyridine (10ml) and heated to reflux for 18hrs after which time the solvent was evaporated under reduced pressure and azeotroped with toluene and CH_2Cl_2 . The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /Ether (95/5, v/v) to afford the title compound as a oil (221mg).

m/z : 589 (MH^+) .

δ_{H} (300MHz, CDCl_3) : 8.31 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.10 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.35-7.15 (6H, m), 6.85-6.75 (2H, m), 6.70 (1H, m), 5.15 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.90 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.15 (6H, m).

EXAMPLE 79

4-(3-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl}phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 78 to afford the title compound as a white solid.

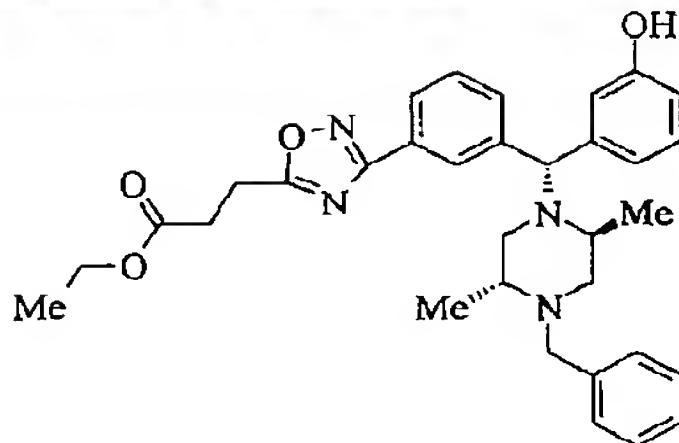
m/z : 575 (MH^+) .

δ_H (300MHz, DMSO) : 8.27 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.00 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.20 (5H, m), 7.10 (1H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 5.00 (1H, s), 3.80 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.60 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.00 (6H, dd).

Analysis : Found C, 69.42; H, 6.02; N, 8.55; $C_{33}H_{34}N_4O_4 \cdot 1.7H_2O$ requires C, 69.45; H, 6.23; N, 9.26%.

EXAMPLE 80

Ethyl 3-(3-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl}phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoate



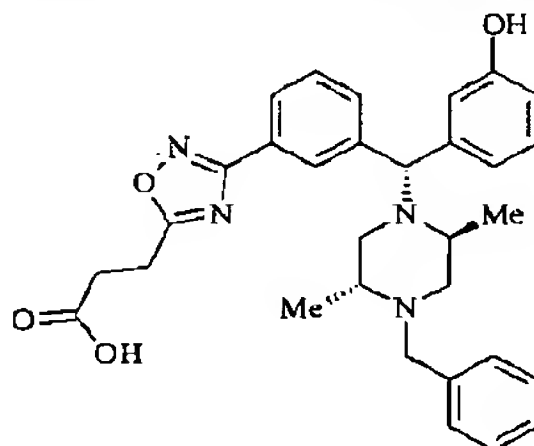
The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 74 from the compound of Preparation 59 and ethyl succinylchloride.

R_f 0.7 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9/1, v/v).

m/z : 556 (MH^+).

EXAMPLE 81

3-(3-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the compound of Example 80 to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v).

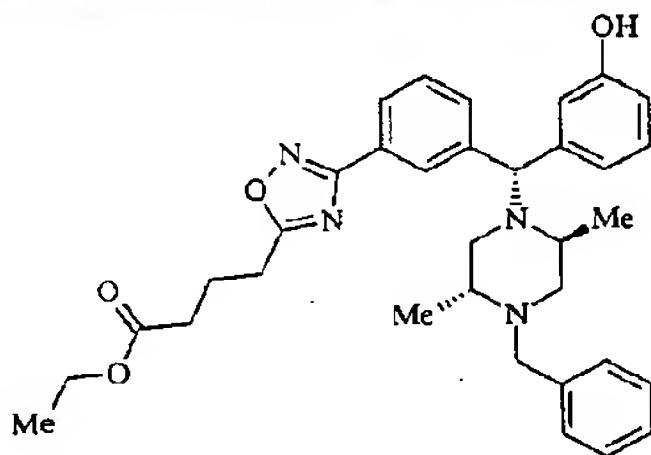
m/z : 528 (MH^+) .

δ_H (300MHz, DMSO) : 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.20 (5H, m), 7.10 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.60 (1H, d), 4.96 (1H, s), 3.72 (1H, d), 3.50-3.10 (4H, m), 2.65 (4H, m), 2.30 (1H, d), 2.00 (2H, m), 1.02 (6H, m).

Analysis : Found C, 66.52; H, 6.62; N, 9.99; $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.8 \text{ H}_2\text{O}$ requires C, 66.60; H, 6.78; N, 10.02%.

EXAMPLE 82

Ethyl 4-(3-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoate



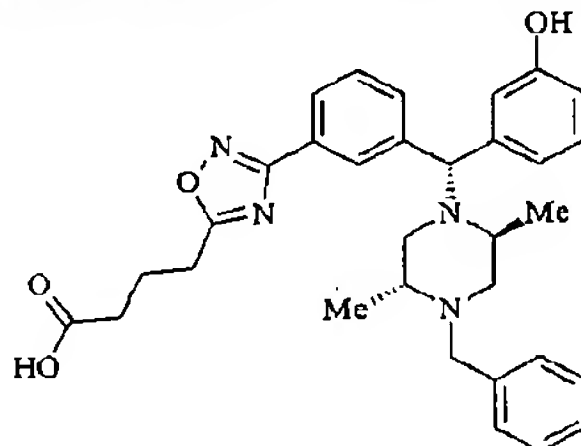
The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 74 using the compound of Preparation 59 and ethyl glutarylchloride.

R_f 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5, v/v).

m/z : 568 (MH^+).

EXAMPLE 83

4-(3-{3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 82 to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1, v/v).

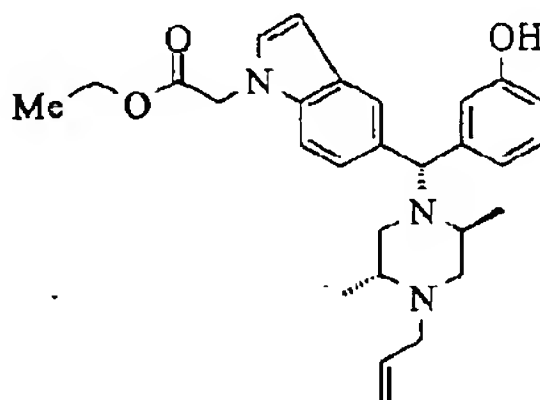
m/z : 541 (MH^+) .

δ_H (400MHz, DMSO) : 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.20 (5H, m), 7.10 (1H, t), 6.70 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.98 (1H, s), 3.72 (1H, d), 3.10 (1H, d), 3.00 (2H, t), 2.65 (4H, m), 2.35 (2H, t), 1.98 (4H, m), 1.02 (6H, m).

Analysis : Found C, 68.88; H, 6.83; N, 9.98; $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ requires C, 68.80; H, 6.86; N, 10.03%.

EXAMPLE 84

Ethyl 2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1*H*-indol-1-yl} acetate



Tetraethylammonium fluoride (250mg) was added to a solution of the compound of Preparation 62 (650mg) in acetonitrile (10ml). The reaction mixture was stirred for 5mins and then poured into water and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ (97/3/1, v/v) to afford the title compound (330mg).

R_f 0.5 (solvent)

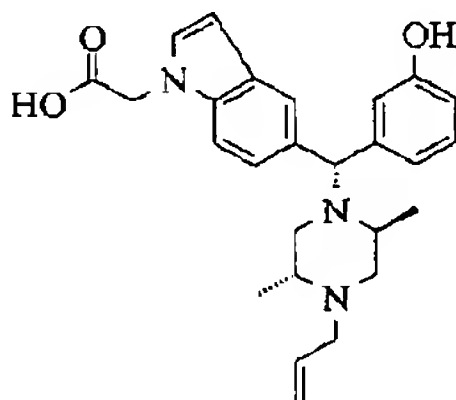
m/z : 462 (MH^+) .

δ (CDCl_3): 7.68 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.16 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.50 (1H, s), 5.92 (1H, m), 5.60 (1H, br s), 5.36-5.16 (3H, m), 4.82 (2H, s), 4.2 (2H, t), 3.40 (1H, dd), 2.98-2.80 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.00 (3H, d).

Found: C, 72.48; H, 7.71; N, 8.85. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ requires C, 72.57; H, 7.66; N, 9.07%

EXAMPLE 85

2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1*H*-indol-1-yl} acetic acid



The title compound was prepared by a similar method to that described for Example 22 using the corresponding ester, Example 84 to afford the title compound as a white solid.

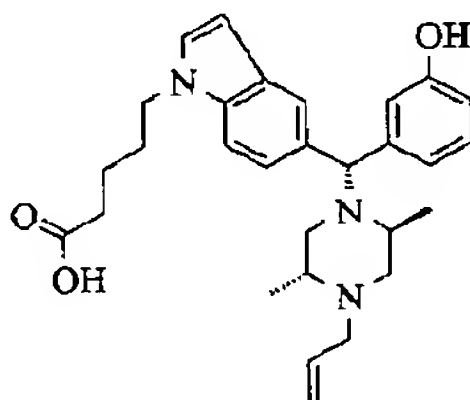
R_f 0.3 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v).

m/z : 434 (MH^+)

δ_H (300MHz, DMSO) : 7.50 (1H, s), 7.25-7.00 (4H, m), 6.75 (2H, d), 6.60 (1H, d), 6.30 (1H, s), 5.85-5.70 (1H, m), 5.20-5.05 (2H, 2xd), 4.90 (3H, d), 3.10-3.20 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.30 (1H, s), 2.20 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.05 (3H, d), 0.95 (3H, d).

EXAMPLE 86

5-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1*H*-indol-1-yl} pentanoic acid



The title compound was prepared from the corresponding ethyl ester using a method similar to that described for Example 22 affording the title compound as a white solid.

R_f 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v).

m/z : 476 (MH^+) .

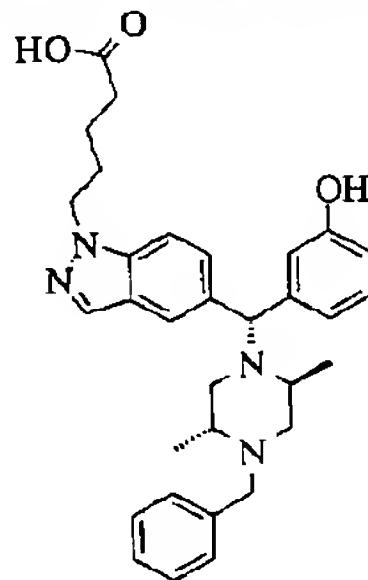
δ_H (400MHz, DMSO) : 7.50 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.10 (1H, t), 6.80 (2H, m), 6.60 (1H, m), 6.32 (1H, s), 5.85-5.70 (1H, m), 5.20-5.05 (2H, 2xd), 4.90 (1H, s), 4.10 (2H, t), 3.10 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.20-2.00 (4H, m), 1.75 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.10 (3H, d), 0.95 (3H, d).

Analysis : Found C, 70.56; H, 7.65; N, 8.73; $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$ requires C, 70.55; H, 7.96; N, 8.51%.

The precursors to the above compound were prepared from the aldehyde of Preparation 88 and Ethyl-5-bromovalerate and thereafter following similar methods that were used in the Preparation of Example 46.

EXAMPLE 87

5-{5-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1H-indazol-1-yl} pentanoic acid



Tetraethyl ammonium fluoride (313mg) was added to a stirred solution of the compound of Preparation 65 (935mg) in acetonitrile (25ml). The reaction mixture was stirred for 30mins at room temperature and evaporated under reduced pressure the residue was partitioned between EtOAc/sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in dioxan/MeOH (1/1, 40ml) and 2N NaOH (3.5ml) added the reaction mixture was stirred at room temperature for 1hr. 5N NaOH (3ml) was then added the mixture was stirred for a further 1hr after which time the solution was acidified to pH 2.0 with 5N HCl and immediately re-basified to pH 9.0 with 0.88 NH_3 . The solution was preabsorbed onto silica gel and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ (80/20/3, v/v). The product was further purified on polystyrene reverse phase resin eluting with a elution gradient of $\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitrile}$ (90/10-10/90). The acetonitrile was evaporated under reduced pressure and the remaining aqueous solution was frozen and lyophilised to afford the title compound as a white solid (535mg).

R_f 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3).

m/z : 527 (MH^+) .

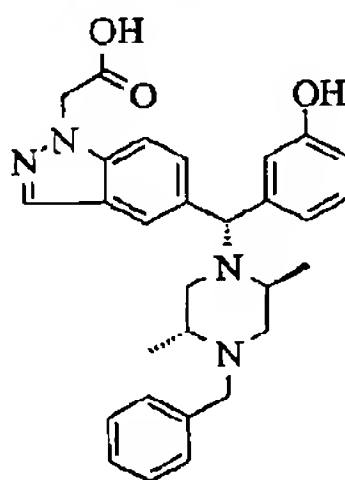
δ_H (300MHz, DMSO) : 7.97 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (5H, m), 7.10 (1H, t), 6.75 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.95 (1H, s), 4.33 (2H, t), 3.73 (1H, d), 3.28 (1H, d), 2.65 (4H, m), 2.17 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.01 (6H, m).

Analysis : Found C, 70.72; H, 7.44; N, 10.67; $C_{32}H_{38}N_4O_3 \cdot H_2O$ requires C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29%.

$[\alpha]_D -17.2^\circ$, $c=0.1$ /methanol.

EXAMPLE 88

2-{5-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl-1H-indazol-1-yl]} acetic acid



The title compound was prepared and purified by a similar method to that described for Example 87 from the corresponding ester to afford a white solid.

R_f 0.31 (CH_2Cl_2 /MeOH/ 0.88NH₃ , 80/20/3, v/v).

m/z : 485 (MH⁺) .

δ_H (400MHz, MeOD) : 7.92 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.43 (7H, m), 7.18 (1H, t), 6.77 (3H, m), 5.26 (1H, bs), 4.96 (2H, s), 4.43 (1H, m), 3.93 (1H, d), 3.25 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.80 (3H, m), 2.29 (1H, m), 1.34 (3H, d), 1.18 (3H, d).

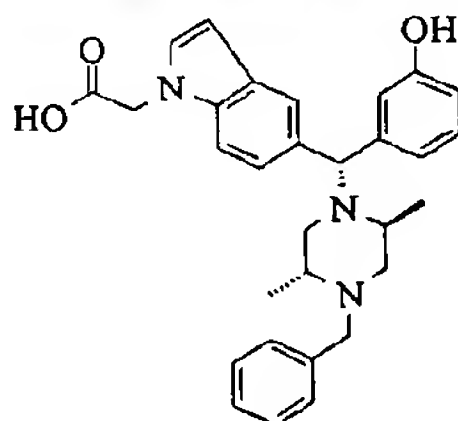
Analysis : Found C, 68.12; H, 6.86; N, 10.94; $C_{29}H_{32}N_4O_3 \cdot 1.5 H_2O$ requires C, 68.08; H, 6.90; N, 10.95%.

$[\alpha]_D -20.2^\circ$, $c=0.8$ /methanol.

The precursors to the above compound were prepared from the aldehyde of Preparation 98 and Ethyl bromoacetate and thereafter following similar methods that were used in the Preparation of Example 50.

EXAMPLE 89

2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1*H*-indole-1-yl} acetic acid



The title compound was prepared and purified by the method of Example 87 from the compound of Preparation 66 to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v).

m/z : 484 (MH^+).

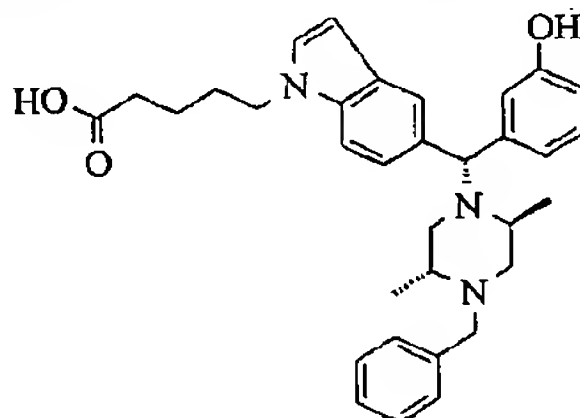
δ_H (400MHz, DMSO) : 9.20 (1H, bs), 7.50 (1H, s), 7.21 (8H, m), 7.07 (1H, m), 6.75 (2H, m), 6.57 (1H, m), 6.34 (1H, s), 4.87 (3H, s), 3.70 (1H, d), 3.30 (1H, d), 2.64 (4H, m), 2.02 (2H, m), 1.02 (6H, m).

Analysis : Found C, 71.83; H, 7.08; N, 8.57; $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ requires C, 71.83; H, 7.03; N, 8.38%.

$[\alpha]_D -18.2^\circ$, $c=0.1/\text{methanol}$.

EXAMPLE 90

2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1*H*-indole-1-yl} pentanoic acid



The title compound was prepared and purified by a similar method to that described for Example 87 from the corresponding ester to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v).

m/z : 526 (MH^+).

δ_H (300MHz, DMSO) : 7.51 (1H, s), 7.32 (6H, m), 7.20 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.78 (2H, m), 6.58 (1H, d), 6.33 (1H, d), 4.87 (1H, bs), 4.12 (2H, t), 3.69 (1H, d), 3.31 (1H, d), 2.68 (4H, m), 2.19 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.02 (6H, m).

Analysis : Found C, 73.36; H, 7.60; N, 7.79; $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$; requires C, 73.51; H, 7.57; N, 7.79%.

$[\alpha]_D$ -20.70°, $c=0.11/\text{methanol}$.

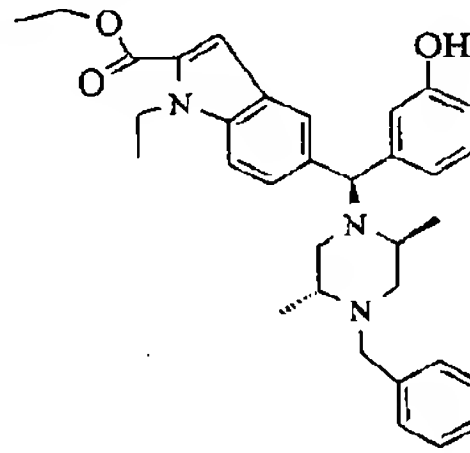
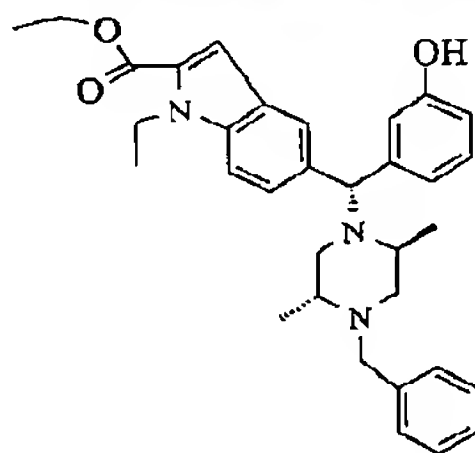
The precursors to the above compound were prepared from the aldehyde of Preparation 88 and 5-Ethyl bromovalerate and thereafter following similar methods that were used in the Preparation of Example 52.

EXAMPLE 91 and 92

Ethyl 5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-indol-1-yl-carboxylate

and

Ethyl 5-[(*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-indol-1-yl-carboxylate



The title compound was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 68, (-)-(2*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-trimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Hexane/Isopropanol/0.88NH₃ (95/5/0.25, v/v) to afford the separated pure diastereomers.

Example 91

R_f 0.29 (Hexane/Isopropanol/0.88NH₃, 90/10/0.75).

m/z : 526 (MH⁺).

δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.70 (1H, s), 7.48-7.15 (8H, m), 6.90 (2H, m), 6.72 (2H, m), 5.15 (1H, s), 4.80 (1H, bs), 4.60 (2H, q), 4.38 (2H, q), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.70 (4H, m), 2.08 (2H, m), 1.40 (6H, m), 1.10 (6H, m).

Example 92

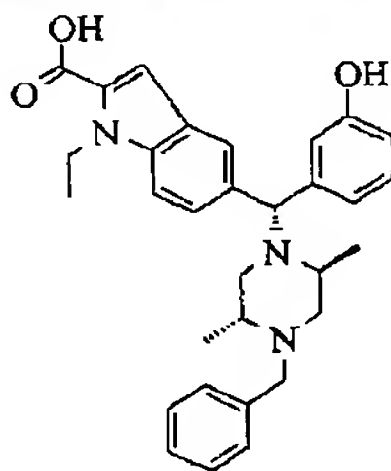
R_f 0.29 (Hexane/Isopropanol/0.88NH₃, 90/10/0.75).

m/z : 526 (MH⁺).

δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.70 (1H, s), 7.48-7.15 (8H, m), 6.90 (2H, m), 6.72 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.60 (1H, bs), 4.40 (2H, q), 4.38 (2H, q), 3.98 (1H, d), 3.29 (1H, d), 2.70 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.40 (6H, m), 1.15 (3H, d), 1.05 (3H, d).

EXAMPLE 93

5-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-ethyl-1H-indole-2-carboxylic acid



The title compound was prepared by the method of Example 22 from corresponding ester, Example 91 to afford the title compound as a solid.

R_f 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 80/20/3, v/v)

Mpt : 172-176°C.

δ_H (400MHz, DMSO) : 12.24 (1H, bs), 9.23 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35-7.05 (7H, m), 6.77 (2H, m), 6.58 (1H, d), 4.91 (1H, s), 4.55 (2H, q), 3.72 (1H, d), 3.35 (1H, d), 2.69 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.22 (3H, t), 1.02 (6H, m).

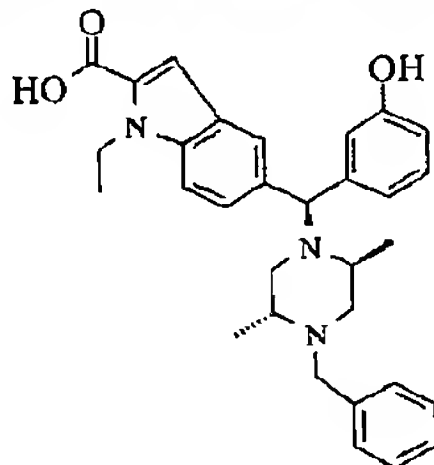
Analysis : Found C, 71.86; H, 7.18; N, 7.95; C₃₁H₃₅N₃O₃·1.25 H₂O requires C, 71.58; H, 7.27; N, 8.08%.

$[\alpha]_D$ -25.7°, c=0.11/DMSO.

-iii-

EXAMPLE 94

5-[(S)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-ethyl-1H-indole-2-carboxylic acid



The title compound was prepared by the method of Example 22 from corresponding ester, Example 92 to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/3, v/v)

Mpt : 170-175°C.

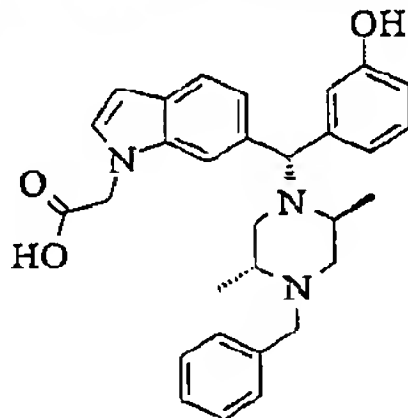
δ_H (400MHz, DMSO) : 9.27 (1H, bs), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.28 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.76 (2H, m), 6.59 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.55 (2H, q), 3.70 (1H, d), 3.30 (1H, d), 2.67 (4H, m), 2.03 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.03 (6H, m).

Analysis : Found C, 71.65; H, 7.23; N, 8.05; $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.25 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 71.58; H, 7.27; N, 8.08%.

$[\alpha]_D -16.0^\circ$, $c=0.1/\text{DMSO}$.

EXAMPLE 95

2-{6-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1H-indole-1-yl} acetic acid



The title compound was prepared and purified by the method of Example 87 from the product of Preparation 71 to afford a solid.

R_f 0.2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 90/10/1, v/v).

δ_H (400MHz, DMSO) : 9.20 (1H, bs), 7.40 (2H, d), 7.25 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.01 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.30 (1H, s), 4.95 (2H, d), 4.78 (1H, s), 3.60 (1H, d), 3.20 (1H, m), 2.80-2.60 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.05 (3H, d), 0.95 (3H, d).

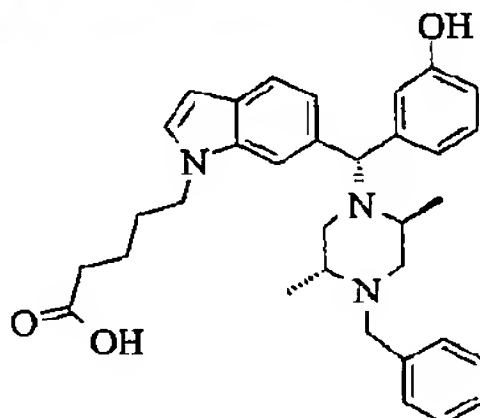
Analysis : Found C, 73.27; H, 6.94; N, 8.55; $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.45 \text{H}_2\text{O}$ requires C, 73.26; H, 6.93; N, 8.55%.

Solubility : 6mg/1ml dmso.

$[\alpha]_D +9.0^\circ$, $c=0.1/\text{DMSO}$

EXAMPLE 96

2-{6-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-1H-indole-1-yl} pentanoic acid



The title compound was prepared and purified by the method of Example 87 from the corresponding ethyl ester to afford the title compound as a white solid.

R_f 0.65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$, 80/20/4, v/v)

m/z : 526 (MH^+).

δ_H (400MHz, DMSO) : 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.25 (5H, s), 7.20 (1H, m), 7.00 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.25 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.05 (2H, t), 3.63 (1H, d), 3.03 (1H, d), 2.75-2.60 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.05 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.05 (3H, d), 0.95 (3H, d).

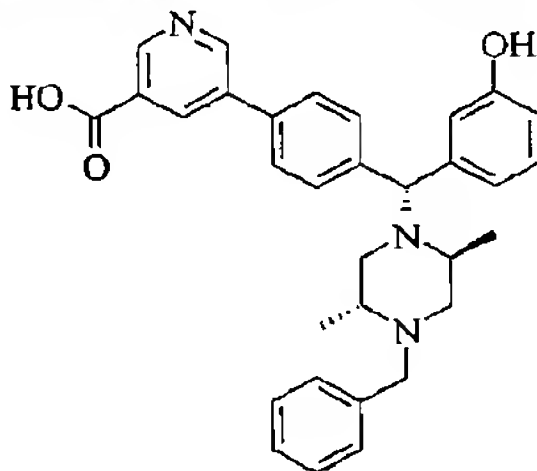
Analysis : Found C, 72.72; H, 7.60; N, 7.73; $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ requires C, 72.64; H, 7.48; N, 8.17%.

$[\alpha]_D -8.00^\circ$, $c=0.1/\text{methanol}$.

The precursors to the above compound were prepared from the aldehyde of Preparation 105 and 5-Ethyl bromovalerate and thereafter following similar methods that were used in the Preparation of Example 56.

EXAMPLE 97

5-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl} nicotinic acid



The title compound was prepared and purified by the method of Example 60 from the compound of Preparation 74 to afford the product as a white solid.

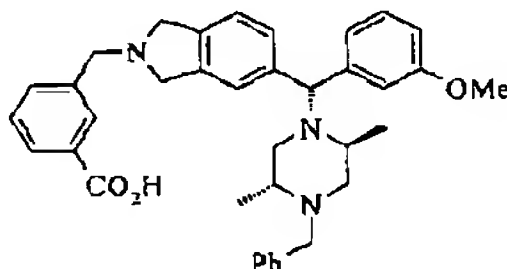
m/z : 508 (MH^+).

δ_H (400MHz, DMSO) : 8.90 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.95 (1H, s), 3.75 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.65 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd).

Analysis : Found C, 66.20; H, 6.64; N, 6.87; $C_{32}H_{33}N_3O_3 \cdot 4 H_2O$ requires C, 66.30; H, 7.13; N, 7.25%.

Example 98

3-({5-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl}methyl)benzoic acid

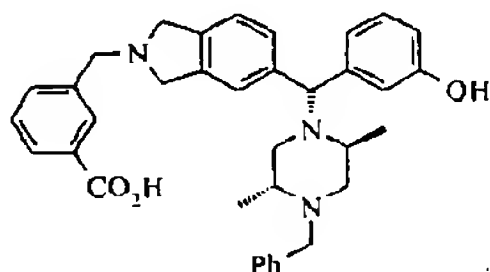


To a solution of the compound of Preparation 79 (250mg) in dry THF (20ml) was added potassium carbonate (400mg) and methyl 3-bromomethylbenzoate (156mg). The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and methanol (20ml) and sodium hydroxide (5ml, 2N aqueous solution) added. The mixture was heated for a further 2 hours, cooled to room temperature, acidified with hydrochloric acid (2N aqueous solution). The pH of the solution was adjusted with ammonium hydroxide solution and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide; 84:14:2) to afford the title compound, 127mg.

m/z: 576 (MH⁺)

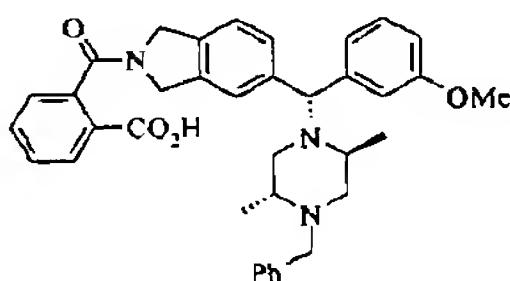
Example 99

3-({5-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-hydroxyphenyl)methyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl}methyl)benzoic acid



Example 100

2-({5-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl}carbonyl)benzoic acid



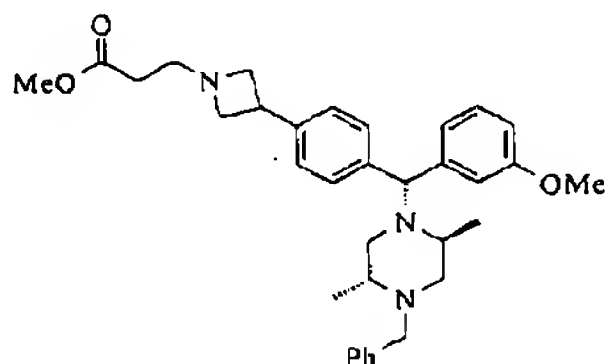
To a solution of the compound of Preparation 79 (250mg) in dry THF (10ml) was added phthalic anhydride (84mg). The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane: methanol: ammonium hydroxide; 84:14:2) to afford the title compound, 200mg.

m/z: 442 ($M - [C_8H_5O_3]^+$)

δ_H (400MHz, d_6 -DMSO): 8.00 (1H, t), 7.60-6.70 (15H, m), 5.05 (1H, br s), 4.80 (3H, s), 4.40 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.70 (3H, m), 3.60 (1H, m), 2.90-2.60 (4H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.18 (3H, d), 1.08 (3H, m).

Example 101

methyl 3-(3-{4-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1-azetidyl)propanoate



The compound of Preparation 82 (237mg), potassium carbonate (215mg) and methyl 2-bromopropionate (63ml) in dry acetonitrile (25ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (pentane:isopropanol:ammonium hydroxide; 95:5:0.5) to afford the title compound, 128mg.

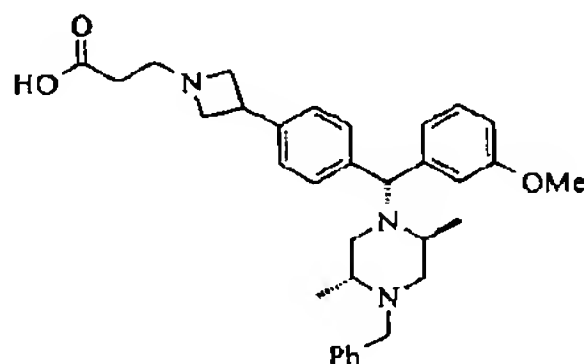
m/z : 542 (MH^+)

R_f : 0.60 (pentane:isopropanol:ammonium hydroxide; 90:10:0.75)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 7.40 (2H, d), 7.33-7.14 (8H, m), 6.80 (3H, m), 5.07 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.80-3.63 (9H, m), 3.22 (1H, d), 3.12 (2H, m), 2.82-2.52 (6H, m), 2.40 (2H, t), 2.01 (2H, m), 1.08 (6H, d).

Example 102

3-(3-{4-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1-azetidiny)propanoic acid



The compound of example 101 (128mg) was dissolved in methanol (6ml) and dioxane (6ml) and sodium hydroxide added (1ml of 5N solution). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was acidified with glacial acetic acid and immediately basified to pH9 with ammonium hydroxide. The organic solvents were removed *in vacuo* and the remaining aqueous solution layered onto reverse phase polystyrene gel column. The column was eluted with water/acetonitrile (100:0 to 0:100 in 100ml 20% increments). The aqueous solution was freeze-dried to afford the title compound, 111mg as a white solid.

m/z: 528 (MH⁺)

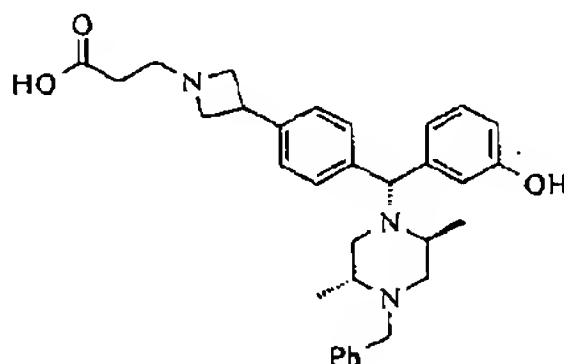
m.p.: 93-96°C

R_f: 0.17 (dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide; 80:20:3)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.42 (2H, d), 7.33-7.12 (8H, m), 6.79 (3H, m), 5.04 (1H, s), 4.08 (2H, t), 3.88 (2H, d), 3.78 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.02 (1H, m), 2.96 (3H, t), 2.57 (4H, m), 2.40 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.08 (6H, d).

Example 103

3-(3-{4-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1-azetidiny)propanoic acid



Boron tribromide (462ml of 1N solution in dichloromethane) was added to a stirred solution of the compound of example 102 (61mg). The resulting white precipitate was stirred at room temperature for 1 hours. The reaction was quenched with methanolic ammonium hydroxide (1:1 v/v) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide; 80:20:3) to afford the title compound, 42.4mg.

m/z: 514 (MH⁺)

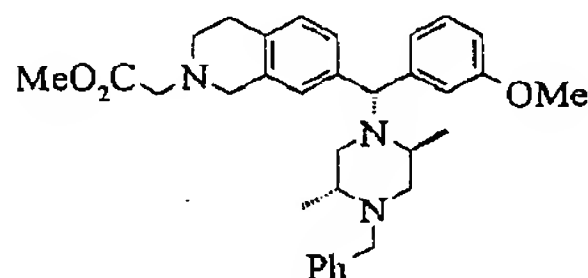
R_f: 0.16 (dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide; 80:20:3)

m.p.: 142-5°C

δ_H (400MHz, *d*₆-DMSO): 7.35-7.15 (9H, m), 7.08 (1H, t), 6.72 (2H, m), 6.61 (1H, m), 4.80 (1H, s), 3.70 (1H, d), 3.58 (3H, m), 3.27 (1H, d), 3.07 (2H, t), 2.61 (6H, m), 2.18 (3H, t), 1.95 (2H, m), 1.00 (6H, 2xd).

Example 104

Methyl 2-[7-[(R)-[(2S, 5R)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]acetate



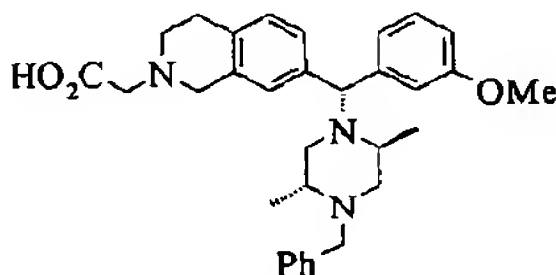
To a solution of the compound of Preparation 92 (1.0g) in N,N-dimethylformamide (20ml) was added potassium carbonate (1.22g) and methyl bromoacetate (0.172ml) and the reaction heated at 50°C for 16 hours. The reaction was cooled, water (50ml) added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were dried (MgSO₄), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica eluting with dichloromethane:methanol (97.5:2.5) to give the title compound (0.87g).

MS *m/z* 529 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.06 (6H, m), 2.00 (2H, m), 2.50-2.73 (4H, m), 2.87 (4H, m), 3.22 (1H, d), 3.42 (2H, s), 3.74-3.80 (8H, m), 3.97 (1H, d), 4.99 (1H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.27 (4H, m).

Example 105

2-[7-[(R)-[(2S, 5S)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]acetic acid



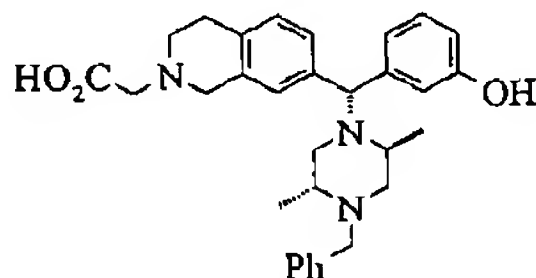
To a solution of the compound of Example 104 (0.85g) in dioxan (20ml) and methanol (10ml) was added an aqueous solution of sodium hydroxide (2N, 5ml). After 16 hours, the pH of the reaction was adjusted to pH5 using 1N aqueous hydrochloric acid solution and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 90 : 10 : 2 to 80 : 20 : 3 dichloromethane : methanol : ammonia solution. The fractions containing the product were pooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was taken up in a mixture of water and 1 drop of aqueous ammonium hydroxide solution and freeze-dried to give the title compound (0.65g, 65%).

MS m/z 515 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 (3H, d), 1.03 (3H, d), 1.99 (2H, m), 2.53-2.83 (8H, m), 3.19 (2H, m), 3.29 (1H, d), 3.44-3.90 (6H, m), 4.79 (1H, s), 6.74-7.26 (12H, m).

Example 106

2-[7-[(R)-[(2S, 5S)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-hydroxyphenyl)methyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]acetic acid



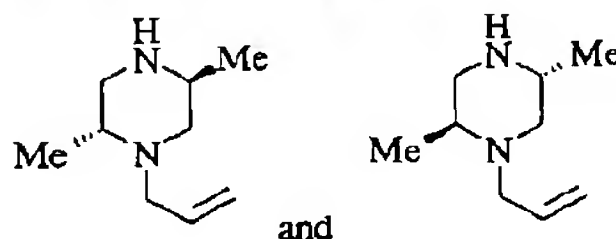
To a solution of the compound of Example 105 (0.34g) in dichloromethane (20ml) at -78°C was added boron tribromide (2.6ml). the reaction was allowed to warm to room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched with ammoniacal methanol solution and the solvent removed under reduced pressure. The crude material was purified on silica eluting with 80 : 20 : 3 dichloromethane : methanol : ammonium hydroxide. The product containing fractions were pooled and the solvent removed under reduced pressure. The solid was purified further using MCI gel chromatography eluting with a solvent gradient of 100:0 to 0:100 water:methanol. The product-containing fractions were concentrated, a small volume of concentrated ammonium hydroxide added and the solution freeze-dried to give the title compound (0.11g).

MS m/z 500 (MH)⁺.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.97 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.98 (2H, m), 2.54-2.70 (4H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 3.22-3.32 (3H, m), 3.63-3.73 (3H, m), 4.73 (1H, s), 6.59 (1H, d), 6.65-6.74 (2H, m), 6.97-7.27 (9H, m).

PREPARATIONS

In the following Preparations, Preparation 31 is a further example of a useful pharmaceutically active compound according to the present invention.

PREPARATION 1**(-)-(2R,5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine and (+)-(2S,5R)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine**

Trans-2,5-dimethylpiperazine (600g), slurried in toluene (1200ml), was heated to 85°C with stirring, at which temperature, the solid dissolved completely. The solution was allowed to cool to room temperature gradually, with stirring, allowing slow precipitation of the solid, then cooled to 10°C using an ice bath. The solid was filtered, washed with fresh, cold toluene (250mls), and dried under vacuum (50°C) overnight to yield a yellow crystalline solid (518.5g).

Recrystallised trans-2,5-dimethylpiperazine (259.5g) was slurried in cyclohexane (2.59 l) at room temperature. Sodium hydroxide solution (5M; 500ml) was added in one go with tetrabutylammonium chloride (4.3g) and the reaction mixture was stirred whilst the allyl bromide solution (302.4g) in cyclohexane (300ml) was added in a stream, over approximately 30 mins. The temperature of the reaction mixture rose slowly to 33°C over 30 mins, and was stirred for a further 1 hr. T.l.c analysis showed that the organic phase contained mostly mono-allylated product, with traces of bis-allylated impurity and starting material. The aqueous contained mostly starting material and some mono-allylated product. The two phases were separated and the aqueous was stirred with fresh cyclohexane (2.5L). Allyl bromide (82.5g) in cyclohexane (100ml), and sodium hydroxide solution (5M, 136ml) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The phases were separated and the two cyclohexane phases were

combined. The cyclohexane phase was backwashed with NaOH (1M, 200ml) to remove traces of starting material and this wash was added to the aqueous layer and kept on one side. The organic extracts (containing only mono- and bis- allylated material) were stirred with water (1.5L), and the pH of the mixture adjusted to precisely 8.0 using c.HCl. TLC showed the aqueous contained mono with a faint trace of bis. Organic contained bis with a faint trace of mono. The layers were separated, and the pH of the aqueous adjusted to 13.5 using NaOH (10M), and extracted with Dichloromethane (4x1L). The previously held-back aqueous washings were extracted with Dichloromethane (4x1L). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and stripped (50°C) to yield racemic 1-allyl-2,5-dimethylpiperazine as a yellow, mobile oil (278.9 g, 80%). [R_f = 0.4, (Dichloromethane/Methanol/ammonium hydroxide; 80:20:1)]

A solution of racemic 1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (537.7g) in acetone (1075 ml) was added in one portion to a stirred solution of (1R,3S)-(+)-camphoric acid in acetone (5.2L) at 40°C. Stirring was continued at 40°C and a white precipitate began to form after approximately five minutes, which soon became very thick. The reaction mixture was stirred at gentle reflux for a further 1 hr before being cooled to 10°C in an ice bath, and filtered. The precipitate was slurry-washed with fresh acetone (2L), then washed on the filter pad with more acetone (1L). The camphoric acid salt of (+)-(2S,5R)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine was dried under vacuum (60°C) overnight to yield a white solid (577g).

The crude enriched (-)-(2R,5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (185.5g) was redissolved in acetone (370ml) and added to a solution of di-p-tolyl-D-tartaric acid monohydrate (486.5g) in acetone (6.8L) at 40°C. The reaction mixture was gently refluxed for 1hr. The reaction mixture was cooled to 10°C in an ice bath, filtered, washed with fresh acetone (3x500mls), and dried under vacuum (60°C) overnight to afford the tartrate salt as a white solid (466.4g, mpt 191.7°C). The di-p-tolyl-D-tartrate salt (466.4g) was fully dissolved in methanol (10L) at gentle reflux. The resulting pale yellow solution was distilled at atmospheric pressure to approximately half its original volume. The resulting clear solution was allowed to cool to room temperature and stirred for 72 hrs, during which time a thick white precipitate formed. The precipitate was filtered, washed with fresh

methanol (2x500mls) and dried under vacuum (50°C) overnight to yield a white solid (382.1 g, mpt 194.3°C).

A solution of sodium hydroxide (2M, 3l) and dichloromethane (3l) were stirred together at room temperature. The di-p-tolyl-D-tartrate salt from above (371.4g) was added in one go, and the mixture stirred for 1 hr. The phases were separated and the aqueous washed with fresh Dichloromethane (3x1L). The organic extracts were combined and evaporate in vacuo to afford the title compound (-)-(2R,5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine as a mobile yellow oil (104.3g.).

R_f: 0.25 (90/10/2; dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

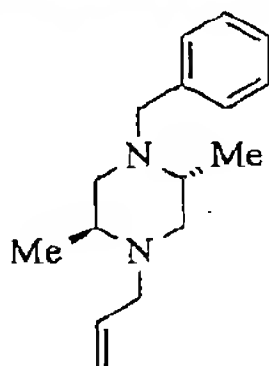
[α]_D -54.8° (c=1.19, ethanol)

The (+)-(1R,3S)-camphoric acid salt of (+)-(2S,5R)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (577g) from above was recrystallised from hot methanol (1225ml). The crude, damp solid was further recrystallised from hot methanol (500ml). The solid was collected by filtration and dried at 80°C in vacuo to afford the compound as white crystals, 352g

R_f: 0.25 (90/10/2; dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

[α]_D +48.3° (c=1.0, ethanol)

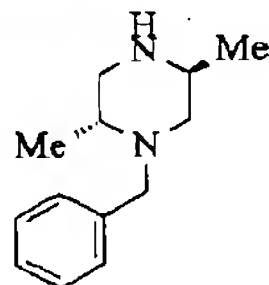
Optical purity determined to be >99% by HPLC analysis.

PREPARATION 2**(2S,5R)-1-allyl-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazine**

To a suspension of the (+)-(1R,3S)-camphoric acid salt of (+)-(2S,5R)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine from Preparation 1 (78.2g) and benzaldehyde (26.5g) in tetrahydrofuran (500ml) containing glacial acetic acid (2ml) was added sodium triacetoxyborohydride (93.3g) portionwise over 10 minutes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate (1500ml) and aqueous sodium hydroxide (750ml of 2N solution). The layers were separated and the organic phase was washed with 10% sodium metabisulphite solution (200ml) and saturated brine solution. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to dryness in vacuo to give the title compound, 52.1g.

m/z: 245 (MH⁺)

R_f: 0.63 (93/7/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

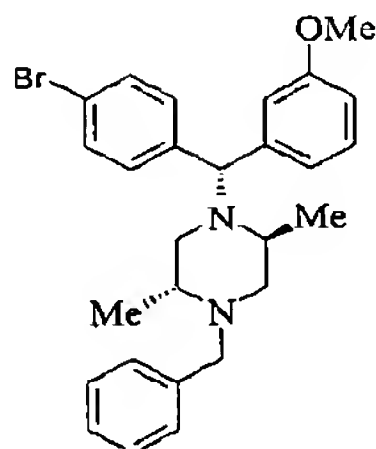
PREPARATION 3**(-)-(2R,5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine**

Tris(triphenylphosphine)rhodium(I) chloride (3g) was added to a solution of the compound of Preparation 2 (52.1g) in acetonitrile (400ml) and water (80ml). The reaction mixture was heated under a gentle reflux and the solvent allowed to distil off slowly. Additional acetonitrile/water (250ml; 4:1 v/v) was added at such a rate as to maintain a steady distillation. After the addition of solvent was complete the distillation was continued until the volume was reduced to approximately 200ml. The cooled solution was partitioned between ethyl acetate and 2N hydrochloric acid. The layers were separated and the organic phase extracted with further 0.5N hydrochloric acid. The combined aqueous extracts were basified with 2N sodium hydroxide solution and extracted into dichloromethane. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*, to afford the title compound, 38.2g.

m/z: 205 (MH⁺).

R_f: 0.27 (93/7/1 dichloromethane/methanol/ammonia)

[α]_D -113° (c 0.2, methanol)

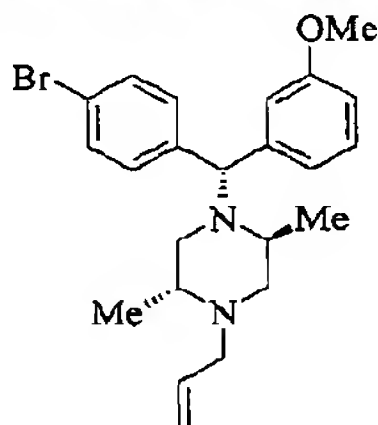
PREPARATION 4**(2R,5S)-1-benzyl-4-[(R)-1-(4-bromophenyl)-1-(3-methoxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine**

A solution of 4-bromobenzaldehyde (12g), benzotriazole (7.73g), and the compound of Preparation 3 (13.25g) in toluene (200ml) was heated under reflux with azeotropic removal of water for 3 hours. The solution was allowed to cool to room temperature, and then added dropwise to a cooled (-20°C) solution of 3-methoxyphenylmagnesium bromide (prepared from 16.3ml of the corresponding bromide and 3.15g of magnesium turnings) in tetrahydrofuran (100ml) and the reaction stirred at room temperature, under a nitrogen atmosphere for an hour. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added, and the mixture stirred for 20 minutes. The mixture was diluted with ethyl acetate, the phases separated and the aqueous extracted with further ethyl acetate. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel, using gradient elution (10/90-20/80 ethyl acetate/hexane) to afford the title compound, 19.32g.

R_f: 0.26 (10/90 ethyl acetate/hexane)

m/z : 479 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.17-7.38 (10H, m), 6.76 (2H, m), 6.70 (1H, s), 5.00 (1H, s), 3.87 (1H, d), 3.74 (3H, s), 3.17 (1H, d), 2.49-2.61 (3H, m), 1.94 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd).

PREPARATION 5**(2*R*,5*S*)-1-allyl-4-[(*R*)-1-(4-bromophenyl)-1-(3-methoxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine**

The compound of the above formula was prepared using a method similar to that used in Preparation 4 using (-)-(2*R*,5*S*)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine, 4-bromobenzaldehyde, benzotriazole and 3-methoxyphenyl magnesium bromide.

R_f : 0.30 (pentane/ethyl acetate, 1/1, v/v)

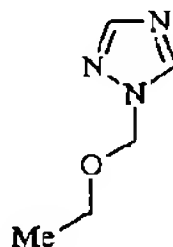
$[\alpha]_D + 13.1$ ($c=0.13$, methanol)

m/z : 429 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.40 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 6.70-6.84 (3H, m), 5.85 (1H, m), 5.11-5.21 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.35 (1H, dd), 2.83 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.16 (3H, d), 0.98 (3H, d).

Found: C, 64.01; H, 6.91; N, 6.86. $C_{23}H_{29}BrN_2O$ requires C, 64.33; H, 6.81; N, 6.52%

The *S* isomer was also isolated.

PREPARATION 6**1-(1-ethoxymethyl)-1H-1,2,4-triazole**

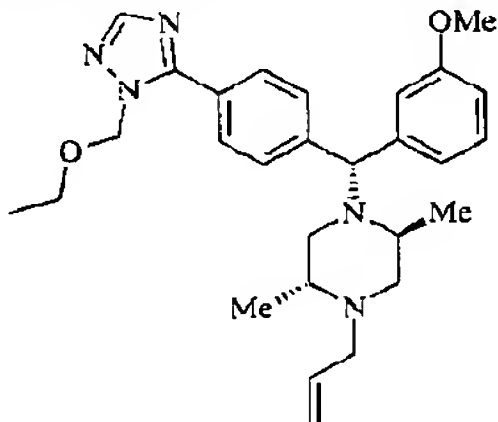
A solution of chloromethyl ethyl ether (23.5g) in toluene (300ml), was added dropwise, over an hour, to a solution of 1,2,4-triazole (50g) in toluene (50ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. On cooling, the reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo*, the residue triturated with dichloromethane, and the resulting suspension filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography over silica gel (5/95 methanol/dichloromethane) to afford the title compound as a colourless oil, 23.9g.

R_f : 0.26 (95/5 dichloromethane/methanol)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.28 (1H, s), 8.00 (1H, s), 5.54 (2H, s), 3.61 (2H, q), 1.22 (3H, t).

PREPARATION 7

(2R,5S)-1-allyl-4-[(R)-1-4-[1-(ethoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl-1-(3-methoxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine



n-Butyl lithium (2.35ml, 2.5M in pentanes) was added dropwise to a cooled (-70°C) solution of the compound of Preparation 6 (860mg) in tetrahydrofuran (20ml) under a nitrogen atmosphere, and the mixture stirred for 10 minutes. Zinc chloride (6.77ml, 1M in diethyl ether) was added and the reaction allowed to warm to room temperature. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (260mg) and a solution of the compound from Preparation 5 (1.94g) in tetrahydrofuran (20ml) were then added and the reaction stirred at 90°C, under a nitrogen atmosphere for 3 days. On cooling, methanol was added and the mixture evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (95/5/0.25-90/10/0.5 toluene/isopropanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound, as a yellow foam, 1.0g.

R_f : 0.41 (90/10/0.75 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide)

m/z : 476 (MH^+)

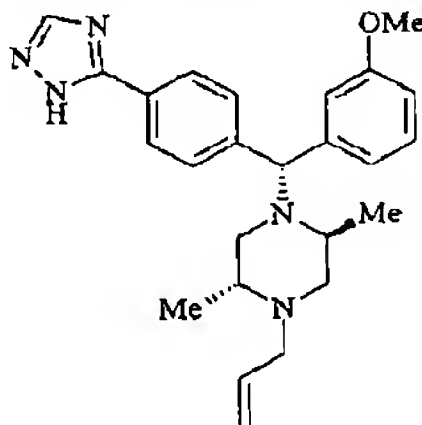
$[\alpha]_D +21.7$ (c=0.115, methanol)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.95 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.24 (1H, dd), 6.80 (3H, m), 5.87 (1H, m), 5.52 (2H, s), 5.20 (3H, m), 3.77 (4H, m), 3.37 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.63 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 1.92 (1H, dd), 1.26 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.00 (3H, d).

Found: C, 70.10; H, 7.59; N, 14.23. $C_{28}H_{37}N_5O_2 \cdot 3/10$ water requires C, 69.91; H, 7.88; N, 14.56%

PREPARATION 8

(2R,5S)-1-allyl-4-(R)-1-(3-methoxyphenyl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]methyl-2,5-dimethylhexahydropyrazine



Hydrochloric acid (12ml, 5N) was added to a solution of the compound from Preparation 7 (1.13g) in methanol (30ml), and the reaction stirred at room temperature for an hour, followed by 4 hours heating under reflux. The mixture was cooled in ice and basified with ammonium hydroxide and then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was partitioned between water (20ml) and dichloromethane (150ml), the phases separated and the aqueous extracted with further dichloromethane (2x150ml). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. This material was purified by column chromatography over silica gel(85/15/1 pentane/isopropanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound as a foam, 723mg.

R_f : 0.31 (90/10 dichloromethane/methanol)

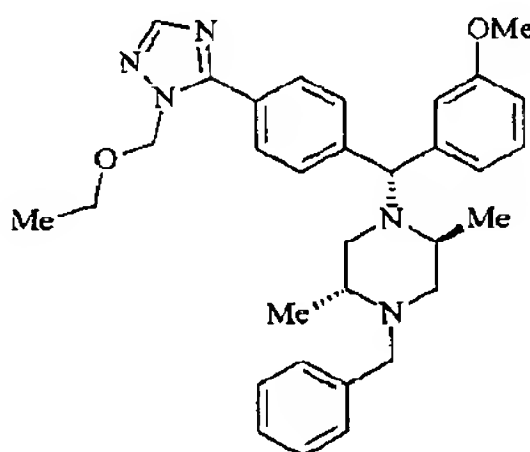
m/z : 418 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8.16 (1H, s), 7.94 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 6.28 (2H, 2xd), 6.74 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.20 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.38 (1H, dd), 2.85 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.18 (1H, dd), 1.93 (1H, dd), 1.20 (3H, d), 1.11 (3H, d).

Found: C, 71.57; H, 7.36; N, 15.78. $C_{25}H_{31}N_5O$ $3/10CH_3CH(OH)CH_3$ requires C, 71.42; H, 7.73; N, 16.08%

PREPARATION 9

(2*R*,5*S*)-1-benzyl-4-[(*R*)-1-4-[1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl-1-(3-methoxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine



n-Butyl lithium (32.7ml, 1.6M in hexane) was added dropwise to a cooled (-70°C) solution of of the compound of Preparation 6 (7.67g) in tetrahydrofuran (150ml) under a nitrogen atmosphere, so as to maintain the temperature below -65°C and the mixture stirred for 10 minutes. Zinc chloride (60.4ml, 1M in diethyl ether) was added dropwise and the reaction allowed to warm to room temperature. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (3.49g) and a solution of the compound from Preparation 4 (19.3g) in tetrahydrofuran (150ml) were then added and the reaction stirred at 90°C, under a nitrogen atmosphere for 3 days. On cooling, methanol was added and the mixture evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (90/10/0.75-80/20/2 hexane/isopropanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound, as a yellow foam, 1.51g, and recovered starting material.

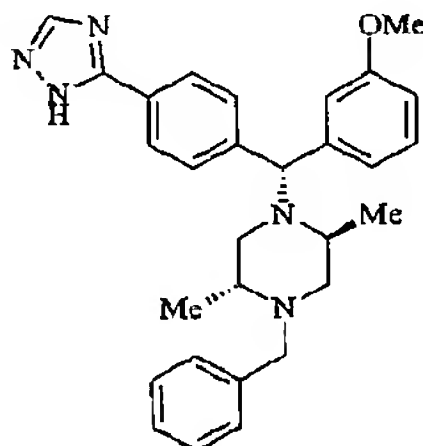
R_f : 0.42 (hexane/isopropanol/ammonium hydroxide)

m/z : 526 (MH^+)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7.91 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.10-7.30 (6H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 5.48 (2H, s), 5.12 (1H, s), 3.87 (1H, d), 3.74 (5H, m), 3.18 (1H, d), 2.53 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.20 (6H, 2xd), 1.08 (3H, t).

PREPARATION 10

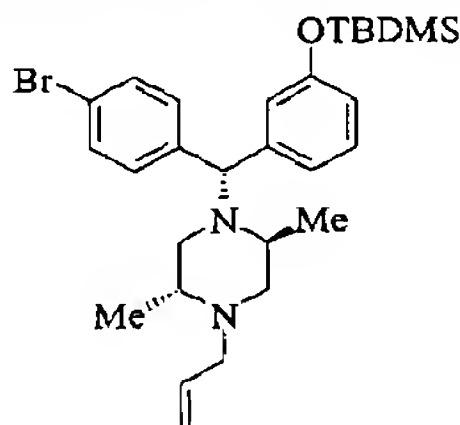
(2*R*,5*S*)-1-benzyl-4-(*R*)-1-(3-methoxyphenyl)-1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]methyl-2,5-dimethylhexahydropyrazine



The compound of the above formula was prepared using the compound of Preparation 7 following a similar procedure to that described in Preparation 8, and was obtained in 37% yield.

m/z : 468 (MH^+)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.06 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.16-7.28 (6H, m), 6.78 (3H, m), 5.09 (1H, s), 3.88 (1H, d), 3.74 (3H, s), 3.19 (1H, d), 2.54-2.72 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.07 (6H, 2xd).

PREPARATION 11**(2*R*,5*S*)-1-allyl-4-[(*R*)-1-(4-bromophenyl)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine**

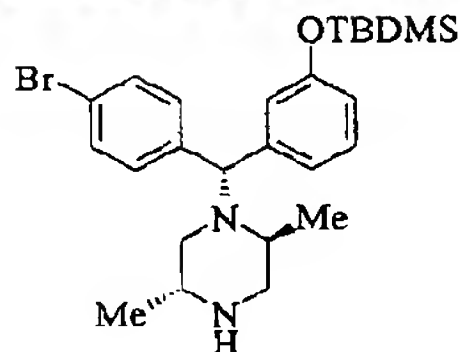
A solution of 4-bromobenzaldehyde (12.88g), benzotriazole (8.29g), (-)-(2*R*,5*S*)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (10.74g) in toluene (350ml) was heated under reflux with azeotropic removal of water for 8 hours. The solution was allowed to cool to room temperature, and then added dropwise to a cooled (-20°C) solution of 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide (prepared from 40g of the corresponding bromide and 24.3g of magnesium turnings) in tetrahydrofuran (250ml) and the reaction stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for an hour. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added, and the mixture stirred for 20 minutes. The mixture was diluted with ethyl acetate, the phases separated and the aqueous layer extracted with further ethyl acetate. The combined organic phases were dried (MgSO₄), and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (98/2-90/10 dichloromethane/methanol) to afford the title compound, 26.1g.

R_f: 0.33 (5/95 methanol/dichloromethane)

m/z : 528 (M⁺)

PREPARATION 12

(2*S*,5*R*)-1-[(*R*)-1-(4-bromophenyl)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine

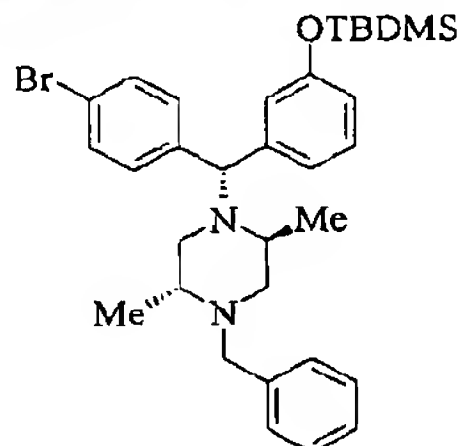


Tris(triphenylphosphine)rhodium(I) chloride (3.05g) was added to a solution of the compound of Preparation 11 (17.44g) in acetonitrile (400ml) and water (100ml), and the reaction stirred under reflux, while allowing the solvent to distill off, for 2 hours. Additional acetonitrile/water (4/1 by volume) was added at such a rate as to maintain a steady reflux. On cooling, the reaction mixture was diluted with brine and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (95/5-90/10 dichloromethane/methanol) to afford the title compound, 10.53g.

R_f : 0.34 (90/10 dichloromethane/methanol)

m/z : 489 (MH^+)

δ_H (300MHz, CDCl_3): 7.37 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 6.73 (2H, m), 6.54 (1H, s), 5.16 (1H, s), 2.92 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.40 (1H, m), 1.65 (1H, dd), 1.14 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.92 (9H, s), 0.12 (6H, s).

PREPARATION 13**(2R,5S)-1-benzyl-4-[(R)-1-(4-bromophenyl)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine**

A solution of the compound from Preparation 12 (10.53g), benzaldehyde (2.84ml), acetic acid (1.35ml) and sodium triacetoxyborohydride (9.12g) in tetrahydrofuran (75ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (25ml) and aqueous ammonium chloride solution, and the phases separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate, the combined organic extracts dried (MgSO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (100/0-95/5 dichloromethane/methanol) to afford the title compound, 10.4g.

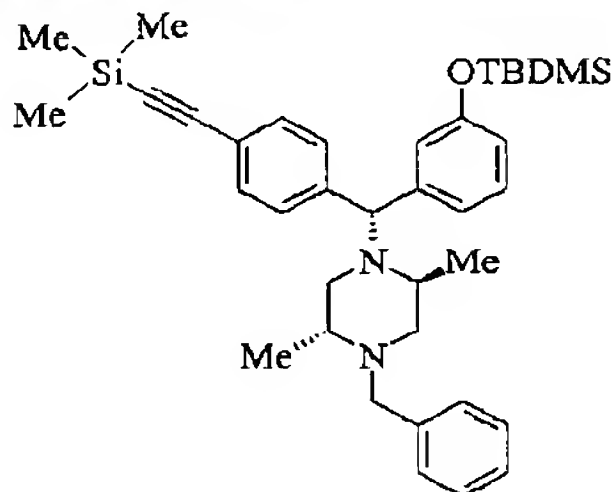
R_f : 0.30 (99/1 dichloromethane/methanol)

m/z : 580 (MH^+)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 7.40 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.29 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.17 (1H, dd), 6.77 (2H, m), 6.66 (1H, s), 5.00 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.70 (1H, d), 2.58 (3H, m), 2.00 (2H, m), 1.08 (6H, 2xd), 0.97 (9H, s), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 14

(2R,5S)-1-benzyl-4-((R)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]-1-4-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)eth-1-ynyl]phenylmethyl)-2,5-dimethylhexahydropyrazine



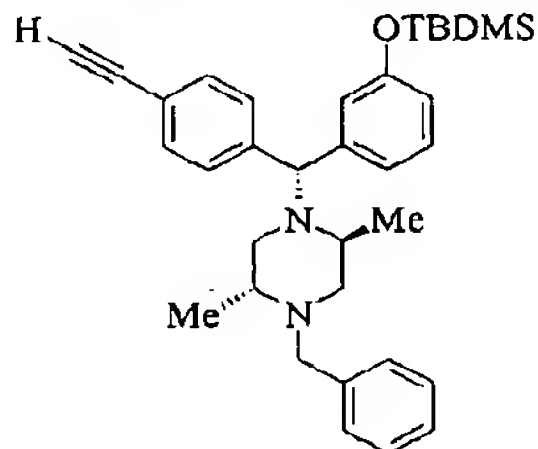
A suspension of the compound from Preparation 13 (4.0g), (trimethylsilyl)acetylene (1.17ml), copper(I)iodide (19mg) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (140mg) in diethylamine (50ml) was stirred at 150°C for 9 hours. On cooling, the reaction mixture was partitioned between aqueous ammonium chloride solution, and ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous layer extracted with further ethyl acetate, the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (100/0-90/10 pentane/ethyl acetate) to afford the title compound as a brown oil, 2.24g.

m/z : 597 (MH⁺)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.36 (4H, m), 7.23 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.14 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, s), 5.02 (1H, s), 3.88 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.54 (3H, m), 1.96 (2H, m), 1.05 (6H, 2xd), 0.92 (9H, s), 0.22 (6H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 15

(2*R*,5*S*)-1-benzyl-4-[(*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]-1-(4-eth-1-ynylphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine



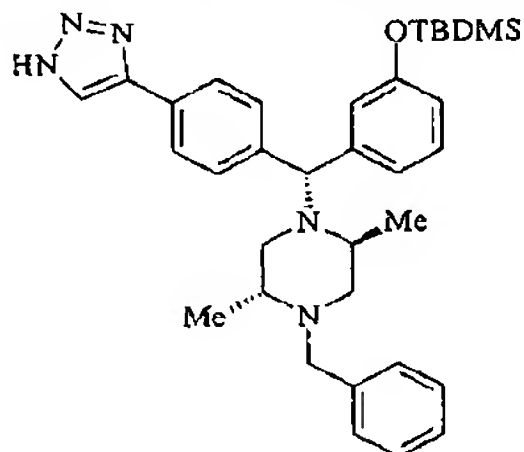
Aqueous sodium hydroxide solution (8ml, 1N) was added to a solution of the compound from Preparation 14 (2.24g) in methanol (10ml) and tetrahydrofuran (10ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated *in vacuo*. This material was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (95/5-60/40 pentane/ethyl acetate) to afford the title compound as a brown oil, 0.96g.

m/z : 525 (MH^+)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7.39 (4H, m), 7.12-7.30 (6H, m), 6.78 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, s), 5.04 (1H, s), 3.88 (1H, d), 3.18 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.55 (3H, m), 1.98 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.06 (6H, 2xd), 0.93 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 16

(2*R*,5*S*)-1-benzyl-4-(*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]-1-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]methyl-2,5-dimethylhexahydropyrazine



A solution of the compound from Preparation 15 (688mg) in trimethylsilyl azide (5ml) was heated in a sealed vessel to 170°C for 18 hours. On cooling, the mixture was partitioned between aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate, and the phases separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (95/5-75/25 pentane/ethyl acetate) to afford the title compound, as a brown oil, 433mg.

R_f: 0.38 (75/25 pentane/ethyl acetate)

m/z : 568 (MH⁺)

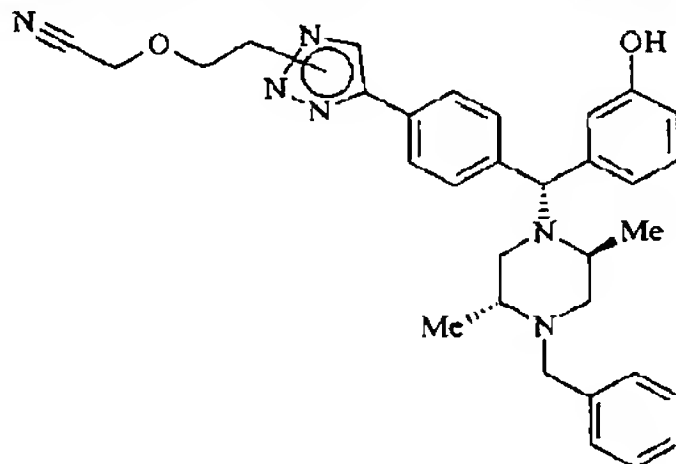
δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.90 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.18-7.28 (5H, m), 7.15 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.68 (1H, s), 5.08 (1H, s), 3.89 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.55-2.72 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.08 (6H, 2xd), 0.92 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 17

[2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxymethyl cyanide

and

[2-(4-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl}-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)ethoxymethyl cyanide



A solution of the compound of Preparation 16 (3.50g), 5-bromo-3-oxopentanenitrile (0.968g) and potassium carbonate (2.55g) in acetonitrile (90ml) was heated under reflux for 18hrs. The reaction mixture was quenched with ammonium chloride solution and the product extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel using a gradient elution (ethyl acetate/hexane, 2.5/7.5-1/1, v/v) to afford the N2 isomer, 1.904g.

m/z : 538 (MH^+)

R_f 0.2 (ethyl acetate/hexane, 25/75)

δ_H (400MHz, CDCl_3) 7.80 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.30-7.10 (6H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.06 (1H, s), 4.65 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.15 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.22 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.10 (6H, m).

followed by the N1 isomer, 717mg.

m/z : 538 (MH^+)

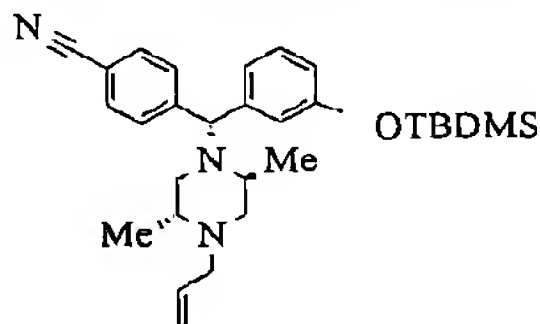
R_f 0.1 (ethyl acetate/hexane, 25/75)

-143-

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7.80 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.35-7.15 (6H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.60 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.05 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.75-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.10 (6H, m).

PREPARATION 18

4-cyano-[(R)-a-(2(S),5(R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-tert-butyl
dimethylsilyloxybenzyl]benzene.



A solution of (-)-(2R,5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (21.6g), benzotriazole (16.68g) and 4-cyanobenzaldehyde (18.35g) in toluene (800ml) was heated under reflux with azeotropic removal of water for 3 hours. The solution was cooled to ambient temperature and added to a cold solution (-10°C) of 3-tert-butyl dimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide (prepared from 79g of the corresponding bromide and 6.8g of magnesium turnings) in tetrahydrofuran (500ml) at such a rate as to maintain the internal temperature in the range -10 to 0°C . The resulting solution was stirred at 0°C for 15 minutes, ambient temperature for 30 minutes and then quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution. The layers were separated and the aqueous solution extracted with diethyl ether (2x 200ml). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (5-20% ethyl acetate/dichloromethane) to afford the title compound, 4-[(R)-a-(2(S),5(R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-tert-butyl dimethylsilyloxybenzyl]cyanobenzene, 32.9g.

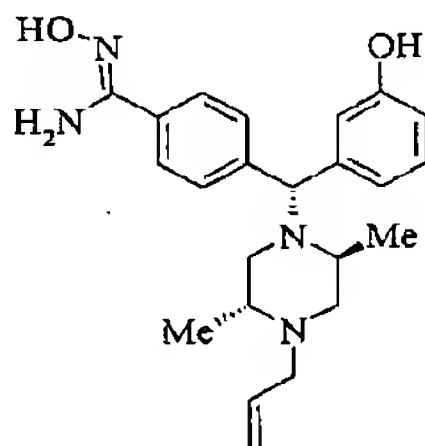
m/z : 476 (MH^+)

R_f : 0.35 (90/10/2; hexane/ethyl acetate/diethylamine)

Found: C, 72.26; H, 8.78; N, 8.09. $C_{29}H_{41}N_3OSi \cdot 3/10$ ethyl acetate requires C, 72.23; H, 8.71; N, 8.37%

$[\alpha]_D^{25} +22.9^\circ$ (c=0.112, methanol)

PREPARATION 19



A solution of sodium bicarbonate (35g), and hydroxylamine hydrochloride (10.97g) in water (75ml) was added dropwise to a solution of the compound from Preparation 18 (10g) in methanol (150ml) and the reaction stirred at reflux for 18 hours. On cooling, the reaction mixture was extracted with dichloromethane (2x200ml), the combined organic extracts dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (97/3/0.5-97/3/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide) to afford the title compound, 5.3g.

R_f : 0.39 (90/10/2 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

m/z : 395 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25} +24.00$ (c=0.110, methanol)

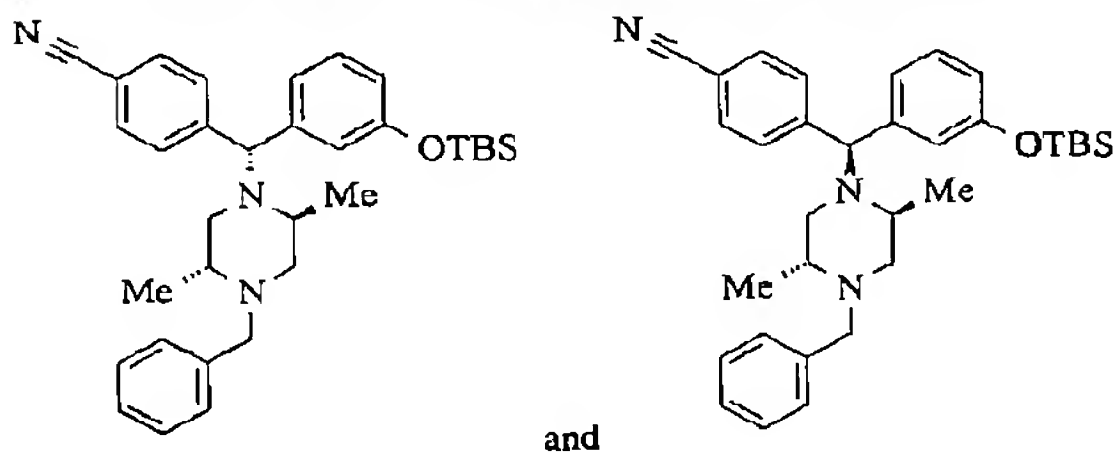
δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.54 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.16 (1H, dd), 6.69 (2H, 2xd), 6.59 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.16 (3H, m), 4.83 (2H, s), 3.38 (1H, dd), 2.87 (2H, m), 2.46-2.68 (3H, m), 2.44 (1H, dd), 1.94 (1H, dd), 1.16 (3H, d), 1.00 (3H, d).

PREPARATION 20

[(R)-1-(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-benzyl-1-piperazinyl-1-(3-(tert-butyl dimethylsilyl)oxyphenyl)methyl]benzonitrile.

and

[(S)-1-(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-benzyl-1-piperazinyl-1-(3-(tert-butyl dimethylsilyl)oxyphenyl)methyl]benzonitrile.



A solution of the compound of Preparation 3 (10.2g), benzotriazole (5.95g) and 4-cyanobenzaldehyde (6.55g) in toluene (150ml) was heated under reflux with azeotropic removal of water for 3 hours. The solution was cooled to ambient temperature and added to a cold solution (-25°C) of 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide (prepared from 28.7g of the corresponding bromide and 2.4g of magnesium turnings) in tetrahydrofuran (100ml) at such a rate as to maintain the internal temperature at -25°C. The resulting solution was stirred at 0°C for 15 mins, ambient temperature for 30 min and then quenched with 2N sodium hydroxide solution. The layers were separated and the aqueous solution extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were washed with water, and brine. The organic extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (100% dichloromethane to 10% ethyl acetate/dichloromethane) to afford the title compounds. The aR-diastereomer was the first to elute, 17.38g.

m/z: 526 (MH⁺)

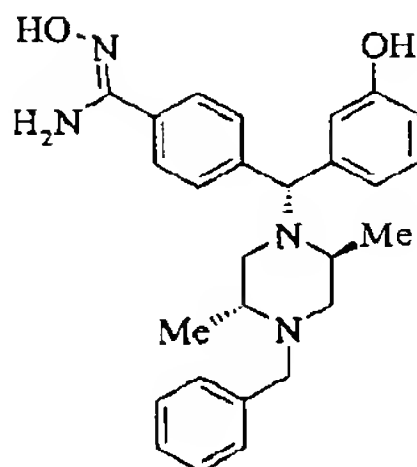
R_f: 0.62 (3/1 hexane/ethyl acetate)

The aS-diastereomer was also isolated and eluted second, 2.61g.

m/z : 526 (MH⁺)

R_f: 0.53 (3/1 hexane/ethyl acetate)

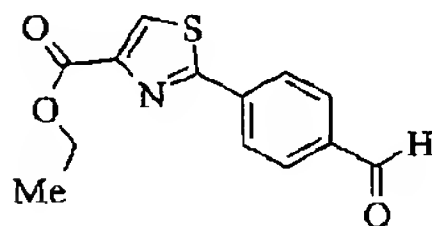
PREPARATION 21



The title compound was prepared using the compound from Preparation 20, using a similar method to that described in Preparation 19.

m/z : 445 (MH⁺)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.48 (4H, m), 7.24 (5H, m), 7.12 (1H, m), 6.54-6.72 (3H, m), 5.05 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 3.94 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.52-2.74 (4H, m), 2.01 (2H, m), 1.10 (3H, d), 1.02 (3H, d).

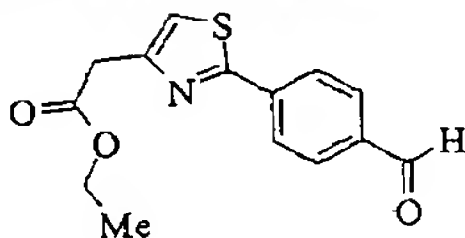
PREPARATION 22**Ethyl 2-(4-formylphenyl)-1,3-thiazole-4-carboxylate**

2-(4-thiobenzamido)-1,3-dioxalane (4.5g) was added to a solution of ethyl-3-bromopyruvate (4.2g) in dimethylformamide (70ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours and a further 3 hours at 80°C. On cooling, the mixture was partitioned between water and dichloromethane, and the phases separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*, to give a brown solid. Hydrochloric acid (40ml of 2N solution) was added to a solution of this material in dichloromethane (40ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The phases were separated, and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2x50ml). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (97/3 dichloromethane/diethyl ether) to afford the title compound, 5.01g.

R_f : 0.51 (98/2 dichloromethane/methanol)

m/z : 262 (MH^+)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 10.10 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.20 (2H, d), 7.98 (2H, d), 4.48 (2H, q), 1.45 (3H, t).

PREPARATION 23**Ethyl 2-(4-formylphenyl)-1,3-thiazole-4-acetate**

The title compound was prepared from 2-(4-thiobenzamido)-1,3-dioxalane and ethyl 4-bromoacetoacetate following a similar method to that described in Preparation 22, and was obtained in 82% yield.

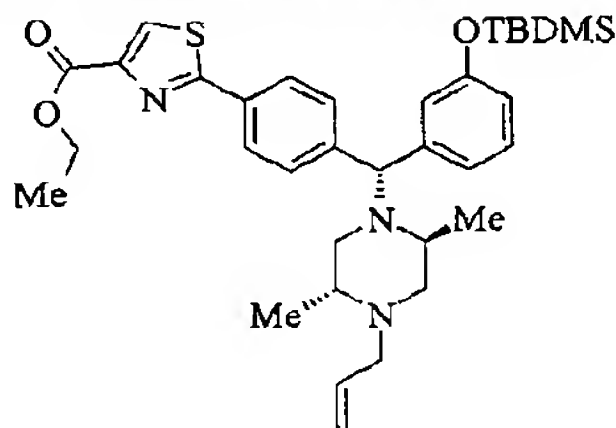
R_f : 0.55 (50/50 hexane/ethyl acetate)

m/z : 276 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 10.05 (1H, s), 8.13 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.32 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.96 (2H, s), 1.30 (3H, t).

PREPARATION 24

(+)-Ethyl 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]methyl]phenyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate



The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4, using the compound of Preparation 22 (10g), benzotriazole (4.6g), and (-)-(2*R*,5*S*)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine (5.9g) and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenyl-magnesium bromide to afford the title compound as a yellow foam, 3.89g.

R_f : 0.14 (98/2 dichloromethane/methanol)

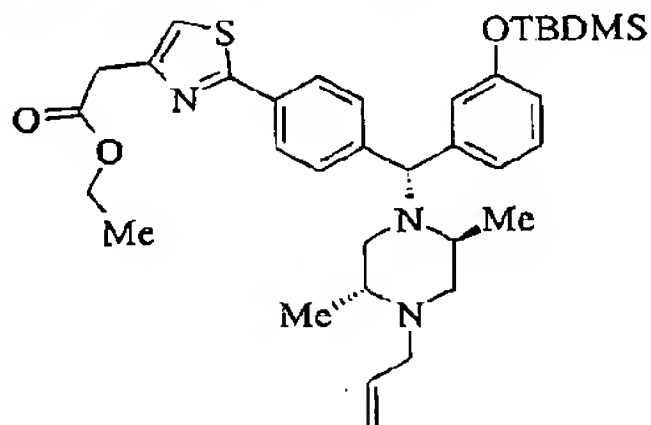
m/z : 606 (MH^+)

$[\alpha]_D +11.37$ ($c=0.127$ methanol)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.13 (1H, s), 7.93 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.19 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.64 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.44 (2H, q), 3.37 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.44 (3H, t), 1.10 (3H, d), 0.98 (12H, m), 0.17 (6H, s).

PREPARATION 25

Ethyl 2-(2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-yl)acetate



The compound of the above formula was prepared using the compound from Preparation 23, (-)-(2R,5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-phenylmagnesium bromide following a similar procedure to that described in Preparation 4, and was obtained in 54 % yield.

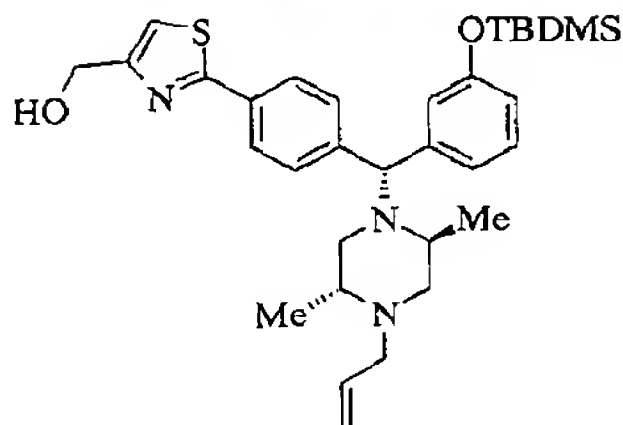
R_f : 0.33 (95/5 dichloromethane/methanol)

m/z : 620 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.85 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.28 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.66 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.17 (3H, m), 4.22 (2H, q), 3.90 (2H, s), 3.36 (1H, dd), 2.85 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.19 (3H, d), 0.98 (12H, m), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 26

(+)-3-((R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1,4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenylmethyl)phenyl [1-(tert-butyl)-1,1-dimethylsilyl]ether



The above shown compound was prepared by reduction of the compound of Preparation 24 by use of LiAlH in THF.

The results were:

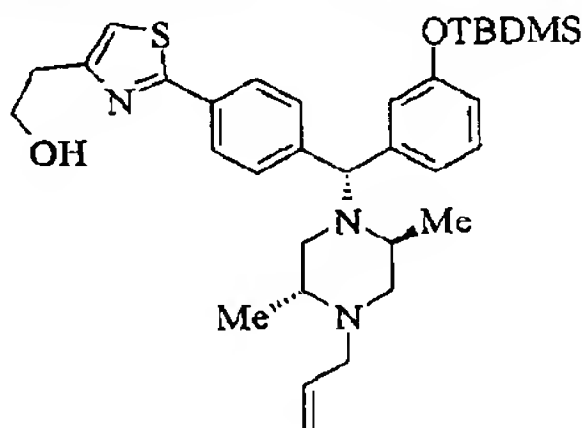
m/z : 564 (MH⁺)

$[\alpha]_D$ +8.84 (c=0.120 methanol)

δ_H (300MHz, CDCl₃): 7.87 (2H, d), 7.51 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.78 (2H, 2xd), 6.63 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.80 (2H, d), 3.37 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.30 (1H, t), 2.17 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.18 (3H, d), 0.96 (12H, m), 0.16 (6H, s).

PREPARATION 27

3-((*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-4-[4-(hydroxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenylmethyl)phenyl [1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]ether



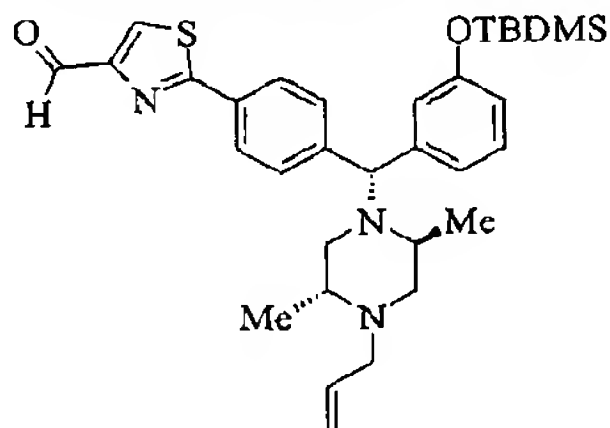
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 26, using the compound of Preparation 25

m/z: 578 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.85 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.66 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.17 (3H, m), 4.00 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.36 (1H, dd), 3.04 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.98 (3H, d).

PREPARATION 28

(+)-2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(tert-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl)-1,3-thiazole-4-carboxaldehyde



Manganese dioxide (6.8g) was added to a solution of the compound from Preparation 26 (1.8g) in dichloromethane (50ml) and the reaction stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was filtered through a pad of Arbocel, and washed well with further dichloromethane (200ml). The filtrate was then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (30/70 ethyl acetate/hexane) to afford the title compound, 960mg.

R_f : 0.41 (50/50 ethyl acetate/hexane)

m/z : 562 (MH^+)

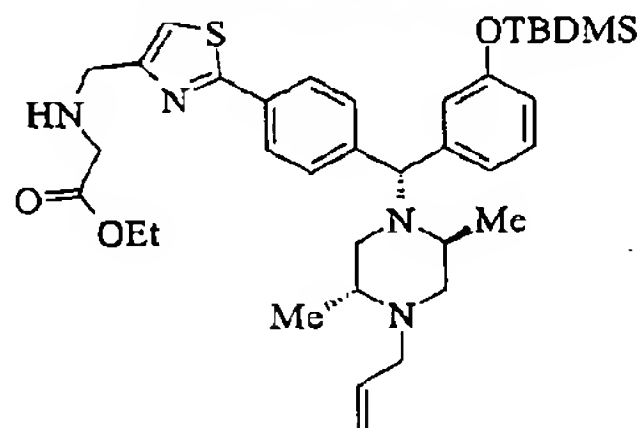
$[\alpha]_D +9.35$ ($c=0.113$ methanol)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 10.10 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.19 (1H, dd), 6.78 (2H, m), 6.64 (1H, s), 5.86 (1H, m), 5.18 (3H, m), 3.37 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.18 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 1.97 (12H, m), 0.15 (6H, s).

Found: C, 68.10; H, 7.76; N, 7.40. $C_{32}H_{43}N_3O_2SSi$ requires C, 68.41; H, 7.71; N, 7.48%

PREPARATION 29

(+)-Ethyl 2-[2-(2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)ethylaminoacetate



Sodium triacetoxyborohydride (498mg) was added to a solution of the compound from Preparation 28 (660mg) and glycine ethyl ester hydrochloride (197mg) in acetonitrile (40ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and the phases separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel (70/30/2 hexane/ethyl acetate/diethylamine) to afford the title compound as a viscous gum, 478mg.

R_f : 0.18 (70/30/2 hexane/ethyl acetate/diethylamine)

m/z : 649 (MH^+)

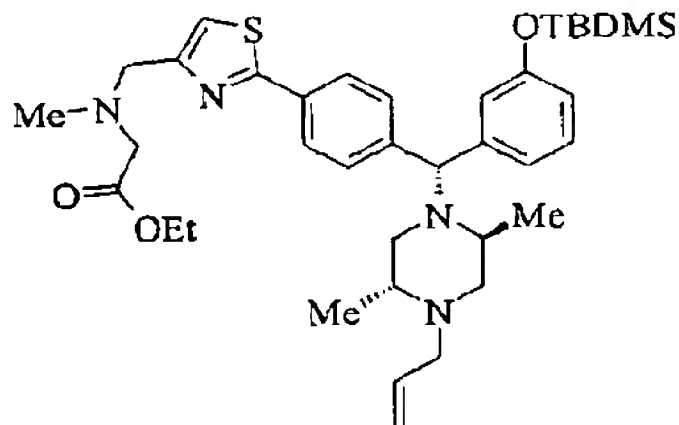
$[\alpha]_D +15.61$ ($c=0.083$ methanol)

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7.87 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 6.82 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.65 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.18 (3H, m), 4.20 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.38 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.10 (3H, d), 0.98 (12H, m), 0.18 (6H, s).

Found: C, 66.14; H, 8.11; N, 8.57. $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}$ requires C, 66.63; H, 8.08; N, 8.63%

PREPARATION 30

(+)-Ethyl 2-[[2-(2-{4-[(*R*)-1-[(*2S,5R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)ethyl](methyl)amino]acetate

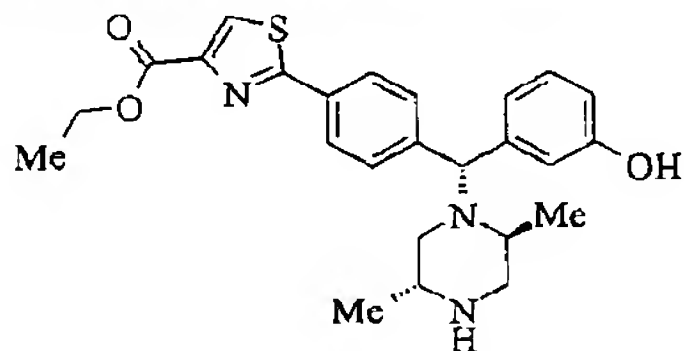


The title compound was prepared from sarcosine ethyl ester hydrochloride and the compound of Preparation 28 following a similar procedure to that described in preparation 29 and was obtained as a viscous gum, in 92% yield.

R_f : 0.27 (95/5 dichloromethane/methanol)

$[\alpha]_D +7.0^\circ$ ($c=0.13$, methanol)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.87 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.19 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.66 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.20 (3H, m), 4.20 (2H, q), 3.96 (2H, s), 3.39 (3H, m), 2.86 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.18 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.10 (12H, m), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 31**Ethyl 2-4-[(R)-1-[(2S,5S)-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate**

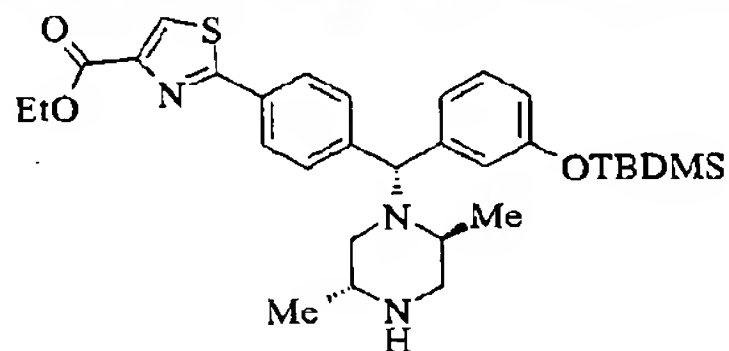
Tris(triphenylphosphine)rhodium(I) chloride (1.04g) was added to a solution of the compound of Example 37 (5.51g) in acetonitrile (240ml) and water (60ml), and the reaction stirred under reflux while allowing the solvent to distill off for 2 hours. Additional acetonitrile/water (4/1 by volume) was added at such a rate as to maintain a steady reflux. On cooling, the reaction mixture was extracted with dichloromethane (2x300ml), and the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (90/10-83/17 dichloromethane/methanol) to afford the title compound as a foam, 4.26g.

R_f : 0.34 (85/15 dichloromethane/methanol)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 8.14 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.70 (2H, m), 5.26 (1H, s), 4.45 (2H, q), 3.04 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.60 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.44 (3H, t), 1.19 (3H, d), 1.09 (3H, d).

PREPARATION 32

Ethyl 2-4-[(R)-1-[(2S,5S)-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate



The title compound was prepared using the compound from Preparation 24, following a similar procedure to that described in Preparation 31, and was obtained in 70% yield.

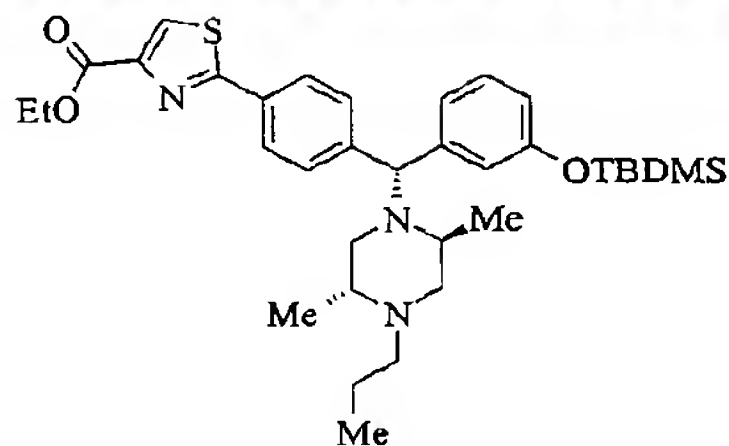
R_f : 0.10 (95/5/0.5 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

m/z : 580 (MH^+)

δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7.86 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.18 (1H, s), 6.79 (2H, m), 6.61 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.22 (2H, q), 3.90 (2H, s), 2.94 (2H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 2.38 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.96 (12H, m), 0.17 (6H, s).

PREPARATION 33

Ethyl 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-propyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]methyl]phenyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate



The title compound was prepared using the compound from Preparation 32 following a similar procedure to that described in Example 44, and was obtained in 73% yield.

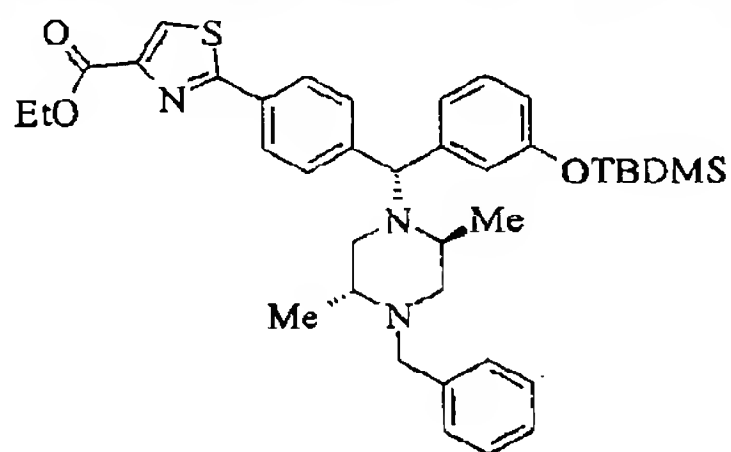
R_f : 0.32 (ethyl acetate/hexane)

m/z : 622 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.84 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.69 (1H, s), 5.14 (1H, s), 4.22 (2H, q), 3.88 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.47-2.72 (4H, m), 2.19 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d), 1.18 (3H, d), 0.98 (9H, s), 0.88 (3H, t), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 34

Ethyl 2-{4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate



The title compound was prepared using the compound from Preparation 32 and benzaldehyde following a similar procedure to that described in Example 44, and was obtained in 55% yield.

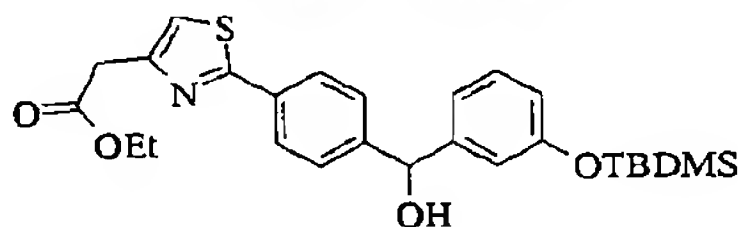
R_f : 0.81 (95/5 dichloromethane/methanol)

m/z : 670 (MH^+)

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.84 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.15-7.32 (7H, m), 6.84 (1H, d), 6.74 (2H, m), 5.06 (1H, s), 4.21 (2H, q), 3.88 (2H, s), 3.24 (1H, d), 2.58-2.77 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.29 (3H, t), 1.10 (6H, 2xd), 0.97 (9H, s), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 35

Ethyl 2-(2-{4-[3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl](hydroxymethyl)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}acetate



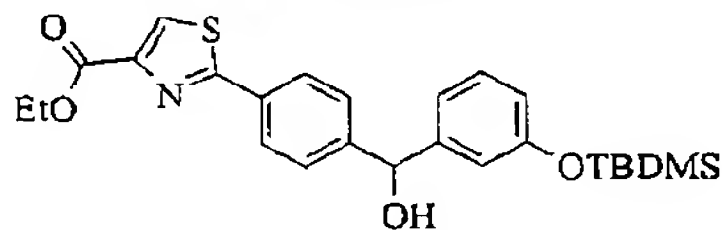
A solution of 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide (prepared from 15.78g of the corresponding bromide and 1.2g of magnesium turnings) in tetrahydrofuran (65ml) was added dropwise to a cooled solution (-78°C) of the compound from Preparation 23 (4.65g) in tetrahydrofuran (50ml). The reaction was stirred under a nitrogen atmosphere at -78°C for 3 hours, followed by a further 18 hours at room temperature. The reaction mixture was evaporated to a minimum volume *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate and aqueous ammonium chloride solution. The phases were separated, the aqueous layer extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (80/20-65/35 hexane/ethyl acetate) to afford the title compound, 1.83g.

R_f: 0.23 (95/5 dichloromethane/methanol)

δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 7.82 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.68 (1H, d), 5.97 (1H, s), 5.69 (1H, s), 4.12 (2H, q), 3.84 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.90 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 36

ethyl 2-{4-[(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl](hydroxymethyl)phenyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate



The title compound was prepared using the compound from Preparation 22, following a similar procedure to that described in Preparation 35 and was obtained in 44% yield.

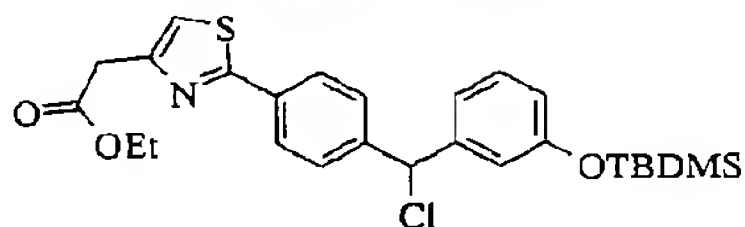
R_f : 0.50 (50/50 ethyl acetate/hexane)

m/z : 469 (M^+)

δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 8.52 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.00 (1H, s), 5.72 (1H, s), 4.33 (2H, q), 1.32 (3H, t), 0.91 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 37

Ethyl 2-(2-{4-[(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)(chloro)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetate



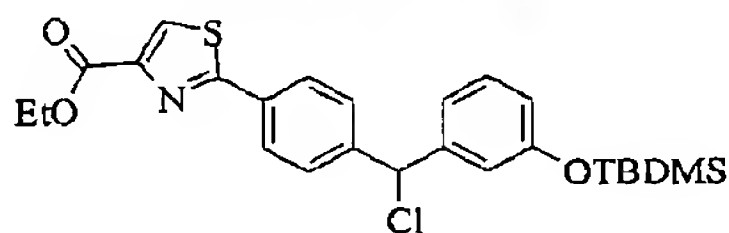
N-ethyldiisopropylamine (1.6ml) and methanesulphonyl chloride (0.8ml) were added to an ice-cooled solution of the compound from Preparation 35 (1.83g) in dichloromethane (30ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was washed with water and then saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were separated, and the aqueous extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried (MgSO_4), and evaporated to dryness *in vacuo*, to afford the title compound as an orange oil.

m/z : 503 (MH^+)

δ_{H} (300MHz, DMSO-d_6): 7.92 (2H, d), 7.56 (3H, m), 7.25 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.93 (1H, s), 6.78 (1H, d), 6.54 (1H, s), 4.10 (2H, q), 3.87 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.90 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 38

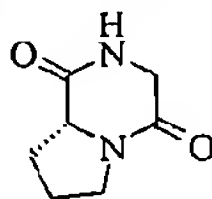
Ethyl 2-{4-[(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)(chloro)methyl]phenyl}-1,3-thiazole-4-carboxylate



Thionyl chloride (1.57ml) was added to an ice-cooled solution of the compound from Preparation 36 (3.4g) in toluene (35ml), and the reaction stirred at 100°C for 18 hours. On cooling, the reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (93/7-85/15 hexane/ethyl acetate) to afford the title compound, 2.6g.

R_f: 0.39 (80/20 hexane/ethyl acetate)

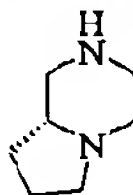
δ_H (300MHz, CDCl₃): 8.16 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.21 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.08 (1H, s), 4.45 (2H, q), 1.44 (3H, t), 0.98 (9H, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 39**(8a*R*)perhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione**

Pyridine (2.5ml), and thionyl chloride (22.5ml) were added to a solution of N-phthaloylglycine (57.5g) in dichloromethane and the reaction stirred under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, (R)-proline (30.5g) added and the reaction again stirred under reflux for 18 hours. On cooling, water was added and the resulting precipitate filtered, washed with further water and dried.

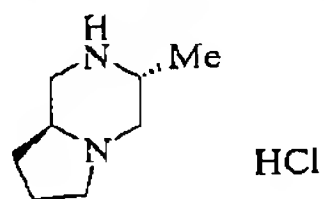
This material was suspended in ethanol (330ml) and dichloromethane (250ml), and hydrazine hydrate (26.5ml) added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, filtered and the filtrate evaporated to dryness *in vacuo*. This material was crystallised from ethanol, to afford the title compound, 26.05g.

δ_H (300MHz, DMSO- d_6): 8.07 (1H, s), 3.92-4.14 (2H, m), 3.26-3.55 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66-1.89 (3H, m).

PREPARATION 40**(8a*R*)perhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine**

Lithium aluminium hydride (130ml, 1M in tetrahydrofuran) was added slowly to a solution of the compound from Preparation 39 (10g) in tetrahydrofuran (800ml) and the reaction stirred under reflux for 20 hours. The mixture was cooled to 0°C, and a solution of aqueous tetrahydrofuran (80ml, 20%) was added at such a rate as to maintain the reaction temperature below 10°C. Aqueous sodium hydroxide solution (33ml, 5N), followed by water (117ml) were then added and the mixture stirred for an hour at 0°C. The reaction mixture was filtered and washed well with diethyl ether. The filtrate was separated and the organic layer, dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as an oil which was used without further purification.

m/z: 127 (MH⁺)

PREPARATION 41**(3S,8aS)-3-methylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazine**

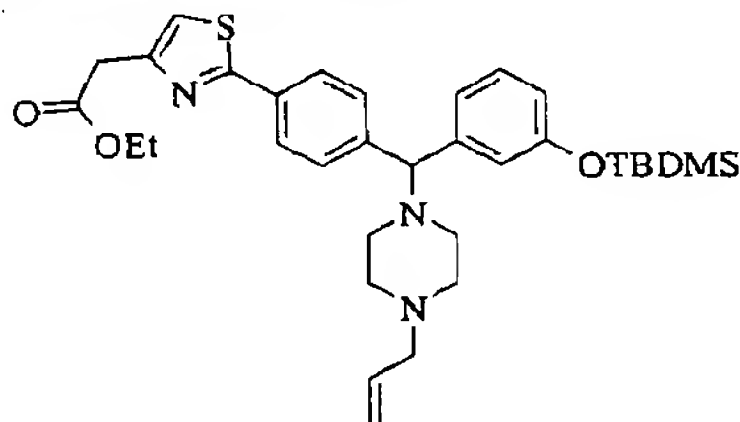
Lithium aluminium hydride (978mg) was added to a solution of cyclo-(D-Ala-Pro) (2g) in diethyl ether (30ml) and the reaction stirred under reflux for 18 hours. The mixture was cooled to 0°C, water (2.7ml) added followed by aqueous sodium hydroxide solution (6.6ml, 5N) and further water (23.5ml) and the mixture stirred for an hour. The resulting suspension was filtered and washed well with diethyl ether. The filtrate was separated and the organic layer dried (Na₂SO₄) and cooled to 0°C. Hcl gas was bubbled through the solution for 10 minutes, and the mixture then evaporated to dryness *in vacuo*, to afford the title compound, 1.2g.

R_f: 0.14 (93/7/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide)

m/z: 141 (MH⁺)

PREPARATION 42

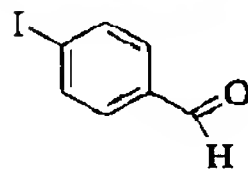
Ethyl 2-(2-{4-[(4-allylpiperazino)(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetate



A suspension of the compound from Preparation 37 (1.91g), 1-allylpiperazine (0.96g) and sodium bicarbonate (0.96g) in acetonitrile (20ml) was stirred under reflux for 3 hours. On cooling, the reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (75/25-50-50 hexane/ethyl acetate) to afford the title compound as a light brown oil, 1.1g.

m/z: 592 (MH⁺)

d_H (400MHz, DMSO-*d*₆): 7.81 (2H, d), 7.49 (3H, m), 7.15 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.94 (1H, s), 6.65 (1H, d), 5.77 (1H, m), 5.06-5.17 (2H, m), 4.30 (1H, s), 4.11 (2H, q), 3.83 (2H, s), 2.92 (2H, d), 2.28-2.42 (8H, m), 1.18 (3H, t), 0.90 (9H, s), 0.14 (6H, s).

PREPARATION 43**4-Iodobenzaldehyde**

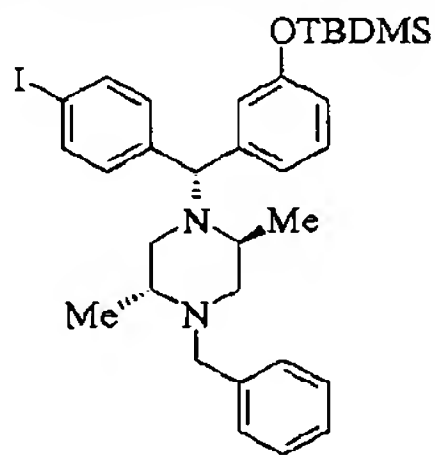
To a suspension of 4-iodobenzoic acid (14.88g) in dry tetrahydrofuran (75ml) was added borane dimethyl sulphide (6.12ml) dropwise under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated under reflux for 1hr, after which time the reaction mixture was cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (20ml) and added to a suspension of the pyridinium chlorochromate (14.23g) in dichloromethane (100ml). The resulting mixture was heated under reflux for 1hr and allowed to cool to room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (250ml) and filtered through a plug of arbocel. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the crude product was purified by column chromatography over silica gel eluting with dichloromethane to afford the title compound as a white solid (11.33g).

R_f 0.85 (Dichloromethane /Methanol, 98/2, v/v).

δ_H (300MHz, $CDCl_3$) 9.98 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.55 (2H, d).

PREPARATION 44

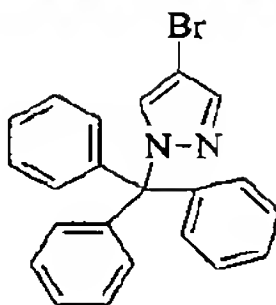
(2*R*,5*S*)-1-benzyl-4-[(*R*)-1-(4-iodophenyl)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)methyl]-2,5-dimethylhexahydropyrazine



The compound of the above formula was prepared using a method similar to that described for preparation 4 using the compounds of Preparation 3, Preparation 43, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxymagnesium bromide to afford the title compound as a oil.

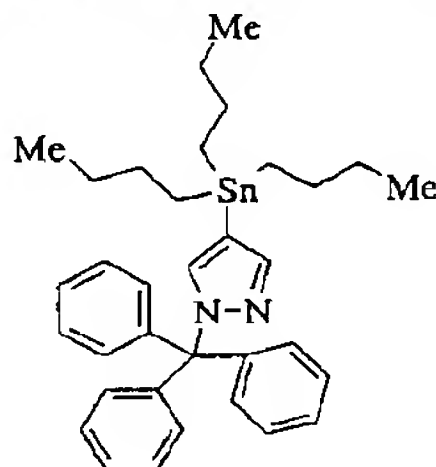
R_f 0.2 (ethyl acetate/pentane, 1/30, v/v).

δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.60 (2H, d), 7.30-7.10 (9H, m), 6.75 (2H, t), 6.65 (1H, s), 5.05 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.70 (1H, d), 2.60 (3H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, d), 0.97 (9H, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 45**4-Bromo-1-trityl-1H-pyrazole**

Trityl chloride (9.02g) was added to a stirred solution of 4-bromopyrazole (4.24g) and 4-dimethylaminopyridine (0.711g) in pyridine (90ml). The reaction mixture was heated to 85°C for 20hrs, cooled to room temperature and partitioned between diethyl ether and water. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from hexane/toluene (5/1, 180ml) to afford the title compound (4.0g). The remaining solids and the mother liquors were combined and purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane/ether (30/1, v/v) to afford a second batch of title compound (3.0g).

δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.60 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.30 (9H, m), 7.20 (6H, m).

PREPARATION 46**4-(1,1,1-Tributylstannyl)-1-trityl-1H-pyrazole**

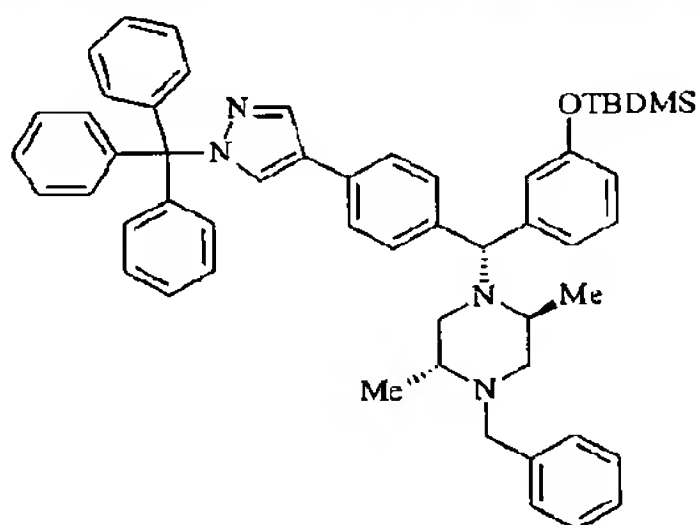
tert-Butyllithium (5.5ml or 1.6M solution in hexanes) was added to a stirred solution of the product from Preparation 45 (2.34g) in ether (30ml) and tetrahydrofuran (30ml) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 1.5hrs at -78°C and tributyltin chloride (2.1ml) added dropwise. The resulting mixture was stirred for 16hrs in a expiring ice/acetone bath warming slowly to room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride (4ml) and partitioned between water and diethylether, the organic layer was separated, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane/ethyl acetate/triethylamine (50/1/1, v/v) to afford the title compound as a oil (2.8g).

R_f 0.3 (pentane/ethyl acetate/triethylamine, 50/1/1, v/v).

δ_H (400MHz, CDCl₃) : 7.60 (1H, s), 7.25 (9H, m), 7.15 (1H, s), 7.10 (6H, m), 1.40 (6H, m), 1.20 (6H, m), 0.95 (6H, m), 0.80 (9H, m).

PREPARATION 47

(2*R*,5*S*)-1-Benzyl-4-(*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]-1-[4-(1-trityl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]methyl-2,5-dimethylhexahydropyrazine



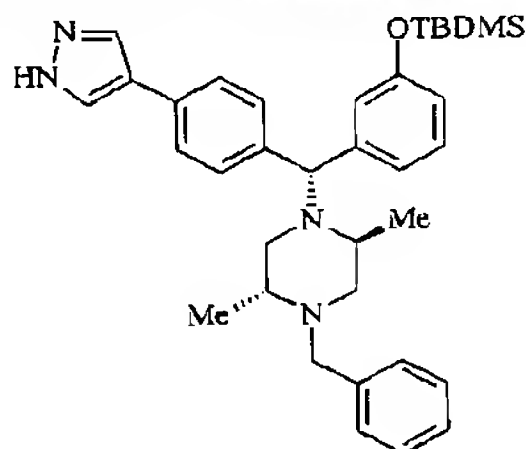
Copper iodide (70mg) was added to a stirred solution of the compound of Preparation 44 (2.6g), the compound of Preparation 46 (2.5g), 10% Palladium on charcaol (47mg) and triphenyl arsine(234mg) in acetonitrile (55ml). The reaction mixture was then heated to reflux under an atmosphere of argon for 60hrs. A gum and a black powder were observed, the solution was then cooled to room temperature, and dichloromethane and methanol added until the gum had dissolved. The black powder was filtered off, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/pentane (1/10, v/v) to afford the title compound (2.3g).

R_f 0.25 (ethyl acetate/pentane, 1/10, v/v).

δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7.90 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.40-7.10 (25H, m), 6.80 (1H, d), 6.65 (2H, d), 5.05 (1H, s), 3.85 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, d), 0.97 (9H, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 48

(2*R*,5*S*)-1-Benzyl-4-(*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxyphenyl)-1-[4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]methyl-2,5-dimethylhexahydropyrazine



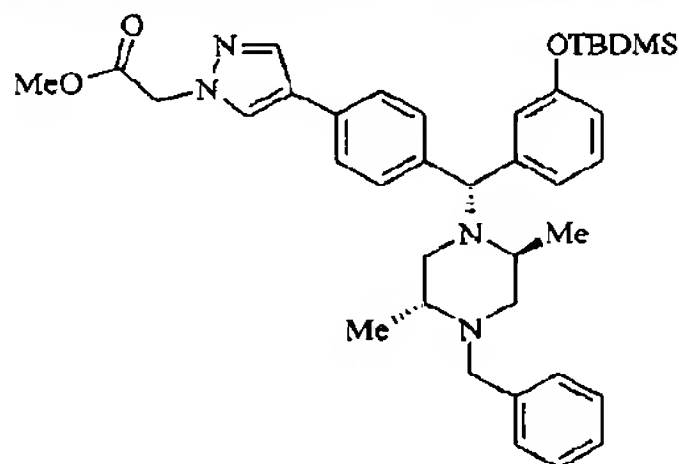
To a solution of the compound of Preparation 47 (2.5g) in dichloromethane (20ml) was added 1M HCl in diethyl ether (9.9ml) at 0°C under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was stirred at 10°C for 1hr after which time it was poured into saturated sodium bicarbonate solution and the product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure, and the crude product purified by column chromatography over silica gel eluting with (ethyl acetate/pentane, 1/1, v/v) to afford the title compound as a oil (0.8g).

R_f 0.2 (ethyl acetate/pentane, 1/1, v/v)

δ_H (300MHz, CDCl₃) : 7.85 (2H, s), 7.42 (4H, s), 7.35-7.10 (6H, m), 6.82 (1H, d), 6.75 (2H, d), 5.05 (1H, s), 3.90 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.10 (6H, d), 0.95 (9H, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 49

Methyl 2-(4-4-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl]methyl]phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)acetate



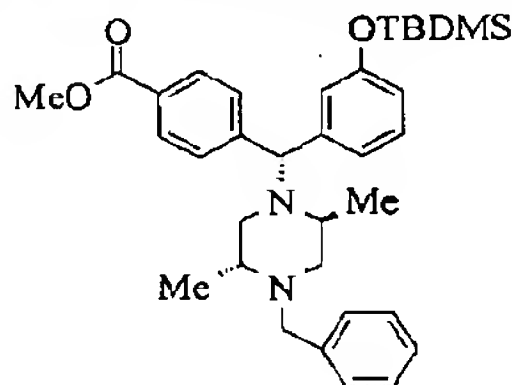
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Example 7 using the compound of Preparation 48, and methyl bromoacetate. The crude product was purified by column chromatography over silica gel eluting with (Dichloromethane/Methanol, 95/5, v/v) to afford the title compound (155mg).

R_f 0.2 (Dichloromethane/ Methanol, 95/5, v/v).

δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.40 (4H, m), 7.35-7.10 (6H, m), 6.80 (1H, d), 6.70 (2H, d), 5.05 (1H, s), 3.95 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.25 (1H, s), 2.80-2.50 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.10 (6H, d), 0.95 (9h, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 50

Methyl 4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]benzoate



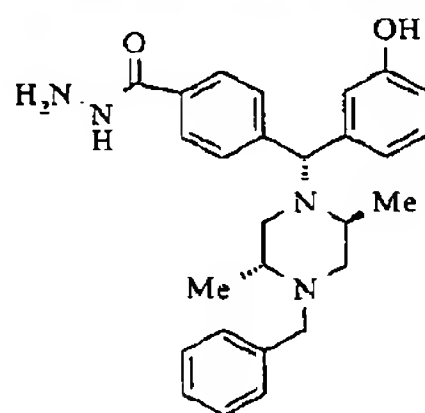
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4, using 4-carbomethoxybenzaldehyde (2.41g), benzotriazole (1.75g), the compound of Preparation 3 (3.00g) and 3-*tert*-butyldimethylsilylphenylmagnesium bromide to afford the title compound as a yellow oil (898mg).

R_f 0.73 (dichloromethane/diethylether, 95/5, v/v).

m/z : 559 (MH^+)

PREPARATION 51

4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-Benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]benzene-1-carbohydrazide



Hydrazine hydrate (1.0ml) was added to a solution of the compound of Preparation 50 (557mg) in methanol (10ml). The resulting solution was refluxed for 40hrs, the reaction

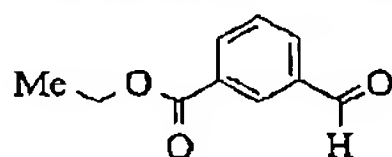
mixture was partitioned between ethyl acetate/water the organic phase separated, washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Pentane (75/25-90/10, v/v) to afford the title compound as a white foam (240mg).

R_f 0.43 (ethyl acetate)

m/z : 445 (MH^+)

PREPARATION 52

Methyl 3-formylbenzoate



Potassium carbonate (6.84g) was added to a solution of 3 formylbenzoic acid (5.00g), ethyl iodide (5.15g) in acetonitrile (100ml). The reaction mixture was refluxed for 18hrs after cooling the mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the organic phase separated, washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow oil (4.84g).

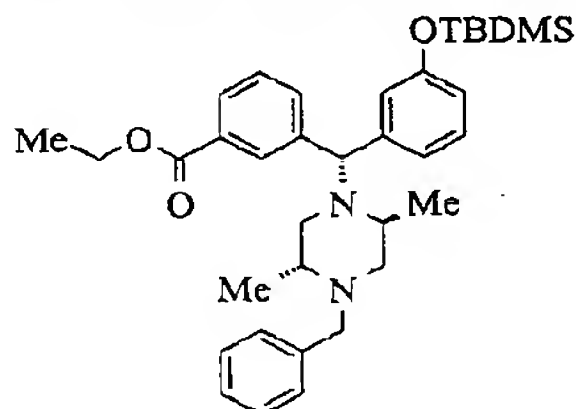
R_f 0.46 (dichloromethane).

m/z : 196 (MNH_4^+).

δ_H (300MHz, CDCl_3) : 10.09 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.63 (1H, d,d), 4.43 (2H, q), 1.43 (3H, t).

PREPARATION 53

Ethyl 3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]benzoate



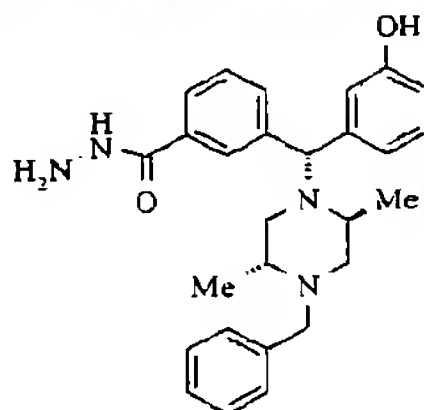
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 52, the compound of Preparation 3, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/diethyl ether (95/5, v/v) to afford the title compound as a brown oil (5.509g).

R_f 0.52 (dichloromethane/diethyl ether, 95/5, v/v).

m/z : 573 (MH^+) .

PREPARATION 54

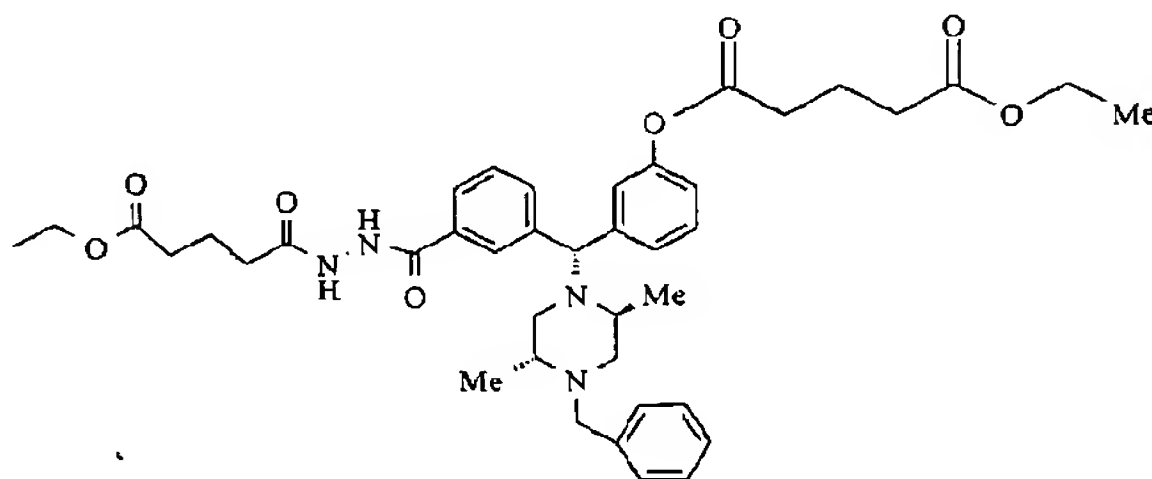
3-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]benzene-1-carbohydrazide



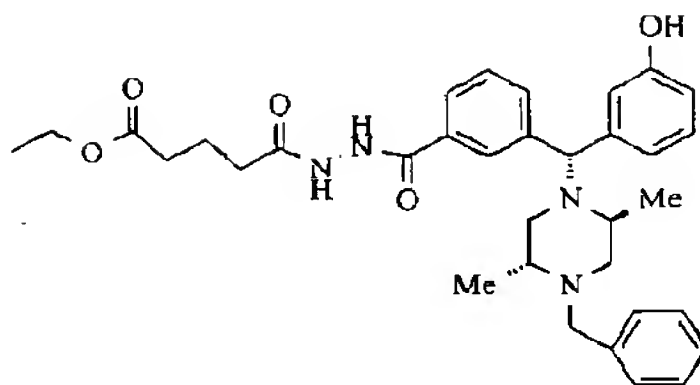
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 51 using the compound of Preparation 53 and hydrazine hydrate to afford the title compound as a oil (768mg).

R_f 0.46 (ethyl acetate).

m/z : 445 (MH^+) .

PREPARATION 55

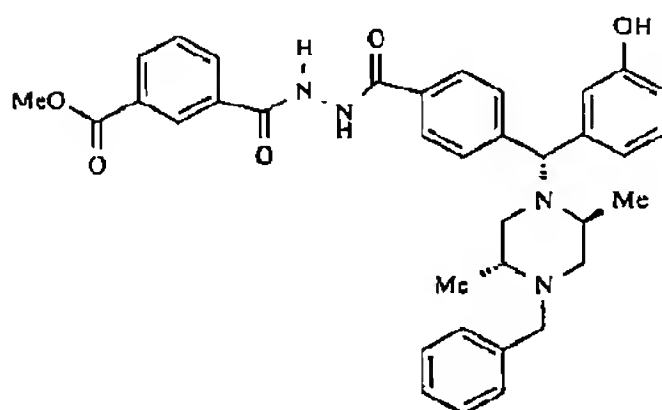
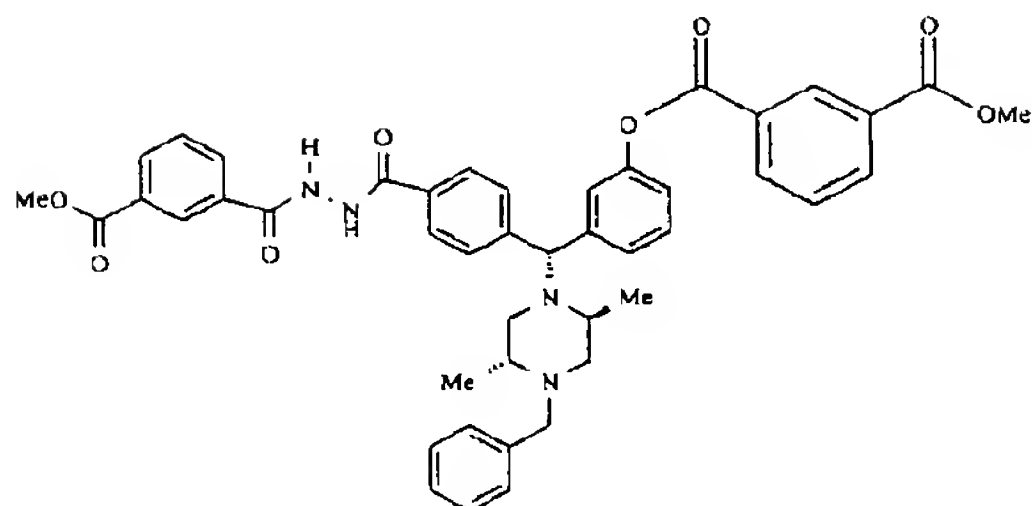
-179-



4-ethoxycarbonyl butanoyl chloride (729mg) was added to a solution of the compound of Preparation 54 (726mg) and triethylamine (0.91ml) in dichloromethane (10ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18hrs, and then partitioned between ethyl acetate/water the organic phase was separated and washed with aqueous ammonium chloride, saturated brine dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Hexane (1/1,v/v) to afford a mixture of the above shown compounds as an oil (481mg).

R_f 0.79 (ethyl acetate).

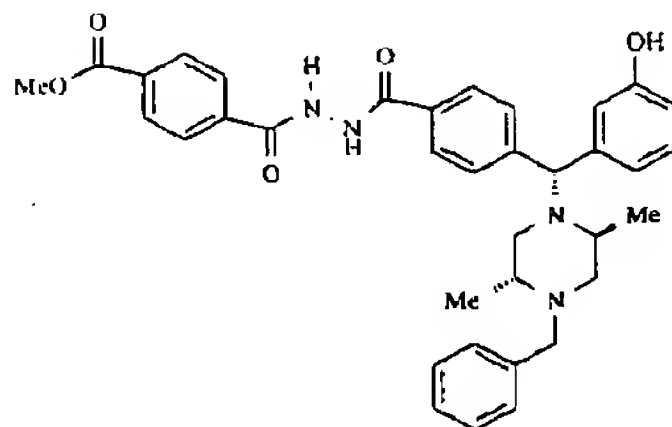
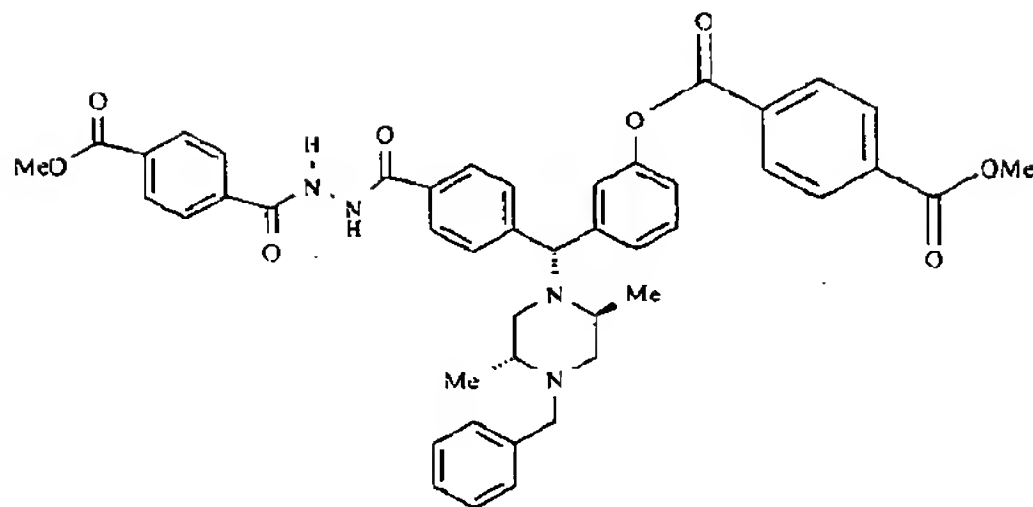
m/z : 729 (MH^+) .

PREPARATION 56

The compounds of the above formula were prepared by a similar method to that described for Preparation 55 from the compound of Preparation 51 and 3-carboxymethylbenzoyl chloride [Gazz. Chim. Ital, 117 (9), 529-31, (1987)]. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Pentane (25/75-1/1, v/v) to afford a mixture of the above shown compounds as a white solid (159mg).

R_f 0.38 (Ether).

m/z : 769 (MH^+) .

PREPARATION 57

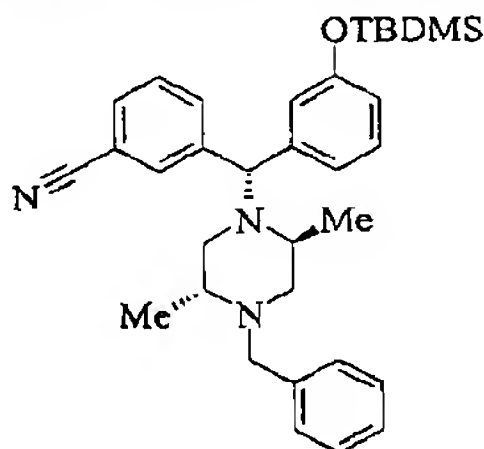
To a solution of the compound of Preparation 51 (200mg) in Dichloromethane (5ml) was added monomethyl terphthalate (89mg), 1-hydroxybenzotriazole (73mg), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (104mg) and N-methylmorpholine (0.17ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18hrs after which time it was partitioned between ethyl acetate/water the organic layer was separated and washed with saturated sodium bicarbonate solution, brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Pentane (1/1, v/v) to afford a mixture of the above shown compounds as a white solid (259mg).

R_f 0.40 (Diethyl ether).

m/z : 607 (MH^+) .

PREPARATION 58

3-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxyphenyl)methyl]benzonitrile

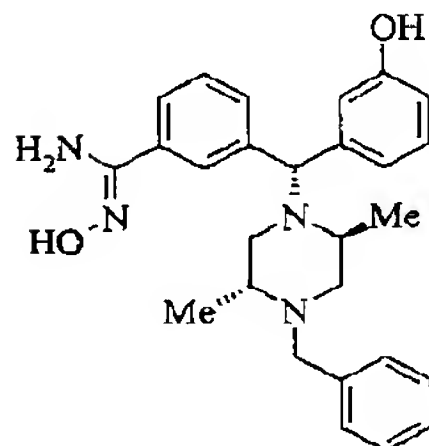


The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using 3-cyanobenzaldehyde, the compound of Preparation 3, benzotriazole, and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol (95/5, v/v) to afford the title compound (5.4g).

R_f 0.24 (Hexane/isopropanol/ammonium hydroxide , 98/2/0.2, v/v).

m/z : 526 (MH^+) .

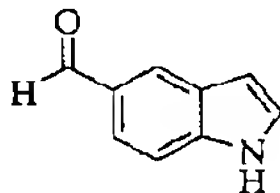
δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 7.80 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.20 (6H, m), 6.80 (2H, m), 6.60 (1H, s), 5.10 (1H, s), 3.85 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.60 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.06 (6H, m), 0.95 (9H, s), 0.18 (6H, s).

PREPARATION 59

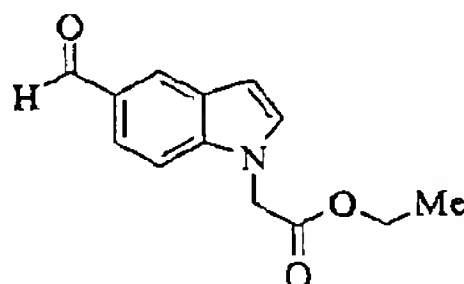
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 19 using the compound of Preparation 58. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol/ammonium hydroxide (97/3/1, v/v) to afford the title compound (687mg).

R_f 0.22 (Dichloromethane/Methanol, 95/5, v/v).

m/z : 446 (MH^+) .

PREPARATION 60**1*H*-Indole-5-carbaldehyde**

5-bromoindole (5.0g) was added to a stirred suspension of potassium hydride (2.92g) in diethyl ether (100ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 15mins, cooled to -78°C before tert-butyl lithium (31.5ml) was added, and after 30 minutes dimethylformamide (10ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18hrs and then poured into ice-cold 1N HCl the layers were separated and the aqueous was extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate solution, brine, dried MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol (97/3, v/v) to afford a white solid (1.8g).

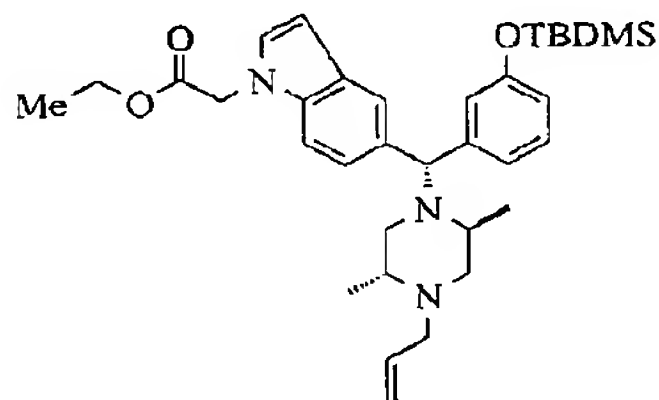
PREPARATION 61**Ethyl 2-(5-formyl-1*H*-indol-1-yl)acetate**

Potassium carbonate (7.84g) was added to a solution of the compound of Preparation 60 (1.65g) and ethylbromoacetate (1.5ml) in methylethyl ketone (50ml). The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 18hrs after which time the cooled mixture was filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid (2.117g).

m/z : 233 (MH^+) .

PREPARATION 62

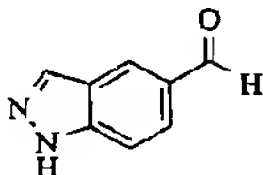
Ethyl 2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-allyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxy}phenyl)methyl]-1*H*-indole-1-yl} acetate



The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 61, (-)-(2*R*,5*S*)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxy phenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol (98/2, v/v) to afford the title compound (650mg).

R_f 0.7 (Dichloromethane/Methanol, 96/4, v/v).

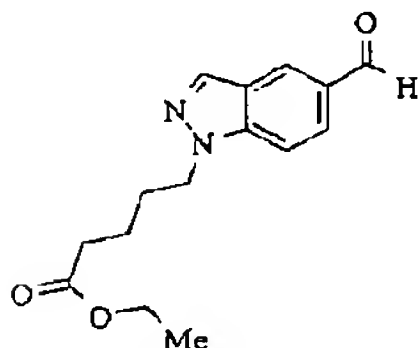
m/z : 576 (MH^+) .

PREPARATION 63**1*H*-indazole-5-carbaldehyde**

5-Cyanoindazole (2.32g) [Hailey etc Synthetic communications, (1997), 27 (7), 1199-1207] was dissolved in a mixture of water (16.7ml), glacial acetic acid (16.7ml) and pyridine (33.4ml) under a atmosphere of nitrogen. Sodium hydrogen phosphate (4.64g) was added to the mixture followed by raney nickel/ water (2g/ml). The reaction mixture was heated to 50°C for 5hrs and then allowed to cool to room temperature and stirred for 18hrs. The catalyst was then filtered off and washed with pyridine and water. The pH of the solution was adjusted to 9.0 with sodium carbonate and the product extracted with ethyl acetate (x2). The organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude solid was purified by washing with toluene to afford the title compound as a beige solid (2.36g).

R_f 0.15 (dichloromethane/diethyl ether, 95/5, v/v).

δ_H (300MHz, CDCl₃) : 10.35 (1H, bs), 10.03 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.57 (1H, d).

PREPARATION 64**Ethyl 5-(5-formyl-1*H*-indazol-1-yl) pentanoate**

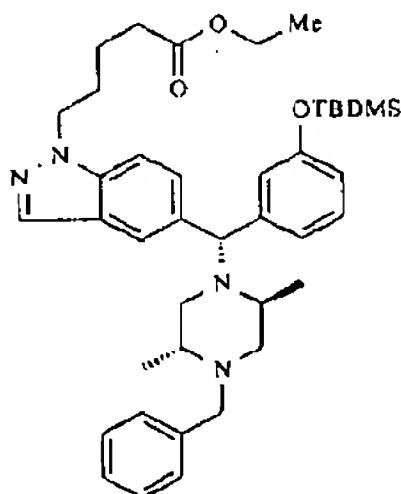
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 61 using the compound of Preparation 61 and Ethyl 5-bromovalerate. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Hexane (35/50-60/40) to afford the title compound as a oil which crystallised upon standing (1.037g).

R_f 0.47 (ethyl acetate/Hexane, 1/1, v/v).

m/z : 275(MH⁺) .

PREPARATION 65

Ethyl 5-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(tert-butyl)-1,1-dimethylsilyloxy]phenyl)methyl]-1*H*-indazol-1-yl} pentaenoate



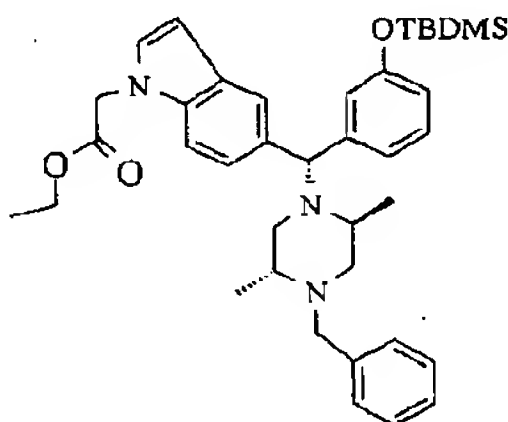
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 64, (-)-(2*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-tert-butyldimethylsilyloxy phenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Hexane/Isopropanol/0.88 ammonium hydroxide (95/5/0.25, v/v) to afford the title compound as a oil (949mg).

R_f 0.23 (dichloromethane/Methanol, 98/2).

m/z : 466 (MH^+) .

PREPARATION 66

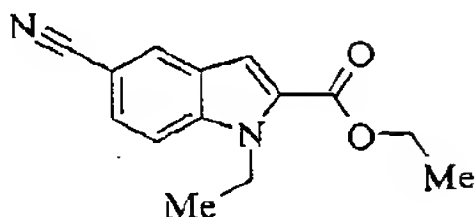
Ethyl 2-{5-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy}phenyl)methyl]-1*H*-indol-1-yl} acetate



The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 61, (-)-(2*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxy phenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography eluting with Hexane/Isopropanol/0.88 ammonium hydroxide (95/5/0.25, v/v) to afford the title compound (1.17g).

R_f 0.38 (Hexane/Isopropanol/0.88 ammonium hydroxide, 95/5/0.5, v/v).

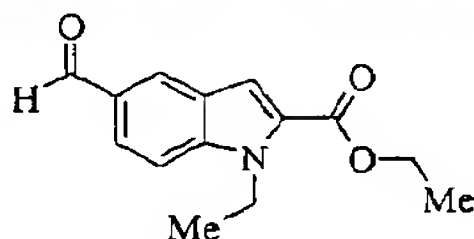
m/z : 626 (MH^+) .

PREPARATION 67**Ethyl 5-cyano-1-ethyl-1*H*-indole-2-carboxylate**

2 Ethylcarboxy-5-cyanoindole (497mg) [Liebigs Ann Chem, (3), 438-55 (1986)] and potassium carbonate (960mg) were mixed in acetonitrile (25ml) and bromoethane (191μl) added. The reaction mixture was stirred for 18hrs at 80°C under a atmosphere of nitrogen. Iodoethane (200μl) was added and the reaction mixture heated to 60°C for 18hrs after which time the mixture was diluted with ethyl acetate (100ml) and washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Hexane/Isopropanol/ 0.88 ammonium hydroxide (95/5/0.25, v/v) to afford the title compound as a white solid (455mg).

R_f 0.59 (Hexane/Isopropanol/ 0.88 ammonium hydroxide, 90/10/0.75, v/v).

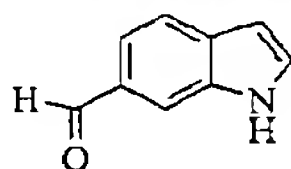
m/z : 243 (MH⁺).

PREPARATION 68**Ethyl 1-ethyl-5-formyl-1*H*-indole-2-carboxylate**

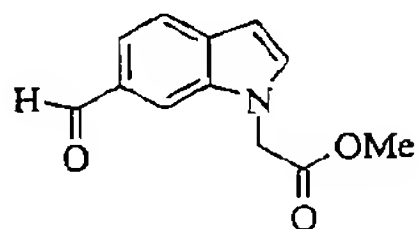
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 63 from the product of Preparation 67 and Raney nickel. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol (95/5, v/v) to afford the title compound as a oil (367mg).

R_f 0.48 (Dichloromethane/Diethyl ether, 98/2, v/v).

m/z : 246 (MH^+).

PREPARATION 69**1*H*-indole-6-carbaldehyde**

Potassium hexamethyldisilazane (0.5M in toluene) (56ml) was added dropwise to a ice cold solution of 6-bromoindole (5.0g) in diethyl ether (50ml). The reaction mixture was warmed to room temperature for 30mins and then cooled to -78°C . $t\text{BuLi}$ (1.7M) (31.5ml) was added to the mixture keeping the temperature below -65°C the mixture was further stirred at -78°C for 30 mins after which time a solution of DMF (6ml) in diethyl ether (10ml) was added, the reaction mixture was warmed to room temperature and quenched with ice cold 2N HCl the product was then extracted into diethyl ether (x3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Dichloromethane/Methanol (97/3, v/v) to afford the title compound as a solid (1.49g).

PREPARATION 70**Methyl 2-(6-formyl-1*H*-indol-1-yl) acetate**

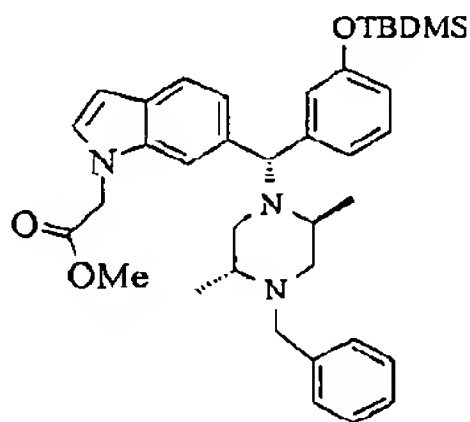
The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 61 from the compound of Preparation 69 and methyl bromoacetate. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether/pentane (1/1-75/25, v/v) to afford the title compound (620mg).

m/z : 218 (MH⁺).

δ (CDCl₃): 10.2 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.92 (2H, s), 3.76 (3H, s).

PREPARATION 71

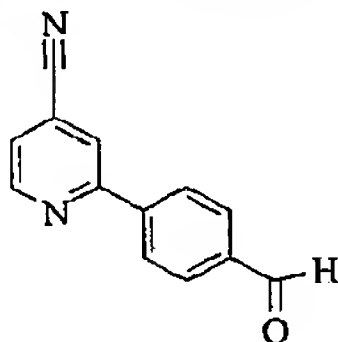
Methyl 2-{6-[(*R*)-1-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyloxy}phenyl)methyl]-1*H*-indol-1-yl} acetate



The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the product of Preparation 70, (-)-(2*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-*tert*-butyldimethylsilyloxy phenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with Pentane/ethyl acetate (95/5-85/15, v/v) to afford the title compound (468mg).

R_f 0.3 (Dichloromethane/Methanol, 95/5, v/v).

m/z : 612 (MH^+).

PREPARATION 72**2-(4-formylphenyl)-4-pyridyl cyanide**

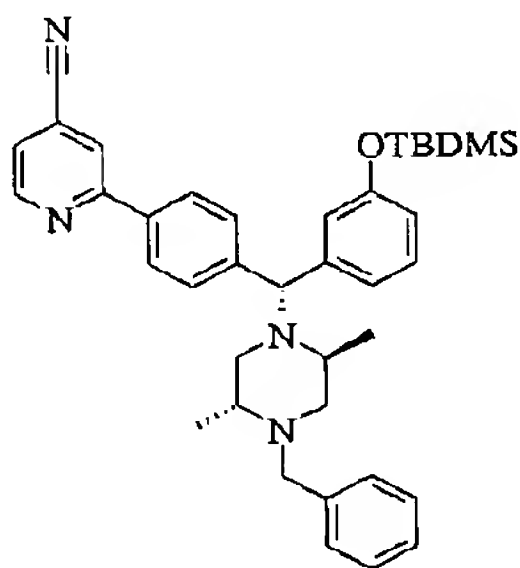
Benzaldehyde-4-boronic acid (1.36g), 2-bromo-4-cyano pyridine (1.5g), cesium fluoride (2.72g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (285mg) were mixed together in dimethyl ethylene glycol (30ml). The reaction mixture was refluxed for 16hrs under a atmosphere of nitrogen after which time the cooled mixture was diluted with diethyl ether (40ml) and washed with water (40ml), the organic layer was separated and washed with saturated brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography eluting with Dichloromethane/Diethyl ether (97.5/2.5, v/v) to afford the title compound (0.81g).

R_f 0.3 (Dichloromethane/Diethyl ether, 97.5/2.5, v/v).

δ_H (400MHz, CDCl_3) : 10.15 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.20 (2H, d), 8.05 (3H, m), 7.55 (1H, d).

PREPARATION 73

2-{4-[(R)-1-[(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(tert-butyl)-1,1-dimethylsilyloxy}phenyl)methyl]phenyl}-4-pyridyl cyanide

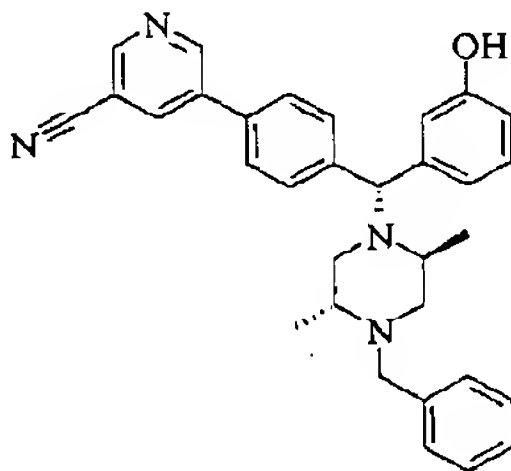


The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 72, (-)-(2R,5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine, benzotriazole and 3-tert-butyl dimethylsilyloxy phenylmagnesium bromide. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/Pentane (1/4, v/v) to afford the title compound (0.47g).

δ_H (300MHz, $CDCl_3$) : 8.90 (1H, d), 7.95 (3H, d), 7.60 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.30-7.15 (5H, m), 6.85 (1H, d), 6.80-6.70 (2H, m), 5.15 (1H, s), 3.95 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.80-2.55 (4H, m), 2.05 (2H, m), 1.15 (6H, t), 1.00 (9H, s), 0.20 (6H, s).

PREPARATION 74

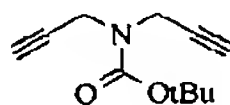
5-{4-[(R)-1-{(2S,5R)-4-benzyl-2,5-dimethylhexahydropyrazin-1-yl]-1-(3-{[1-(tert-butyl)-1,1-dimethylsilyloxy}phenyl)methylphenyl]-3-pyridyl cyanide



3-Cyano-5-(tributylstannyl)pyridine [prepared by the method of A.D. Brown. et. al., PCT int Appl. WO 9321178] (684mg), 10% palladium on charcoal (20mg), triphenyl arsine (98mg), copper iodide (29mg) and the compound from Preparation 44 (1.09g) were mixed together in acetonitrile (25ml). The reaction mixture was heated to reflux for 36hrs after which time the mixture was cooled and tetraethylammonium fluoride (888mg) was added. The reaction mixture was stirred for 20 mins and then aqueous potassium fluoride (20ml) was added. After stirring for 30 minutes the organic layer was separated, filtered through a plug of Arbocel[®] and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography eluting with EtOAc/Hexane (1/2, v/v) to afford the title compound (0.73g).

R_f 0.3 (ethyl acetate/Hexane, 2/1, v/v).

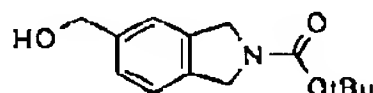
δ_H (300MHz, CDCl₃) : 9.05 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.35-7.10 (6H, m), 6.85-6.60 (3H, m), 5.10 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.80-2.50 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.10 (6H, 2xd).

Preparation 75***tert*-butyl di(2-propynyl)carbamate**

A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (49.21g) in dichloromethane (50ml) was added dropwise to an ice-cold solution of dipropargylamine (20g) and triethylamine (26g) in dichloromethane (150ml). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was washed three-times with water (200ml), saturated brine solution, dried (MgSO₄) and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as a brown solid, 42.60g. The compound was used without further purification.

m/z: 211 (MNH₄⁺)

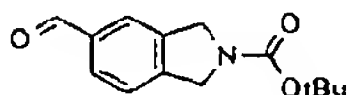
δ_H (400MHz, CDCl₃): 4.20 (4H, br s), 2.25 (2H, m), 1.50 (9H, s).

Preparation 76***tert*-butyl 5-(hydroxymethyl)-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-carboxylate**

Propargyl alcohol (8.49g) was added *via* syringe to an ice-cold solution of the compound of Preparation 75 (7.32g) in ethanol (160ml). Wilkinson's catalyst (1.06g) was added in one portion and the resulting mixture stirred and allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified over silica gel (ethyl acetate:pentane; 1:2) to afford the title compound, 5.79g as a cream solid.

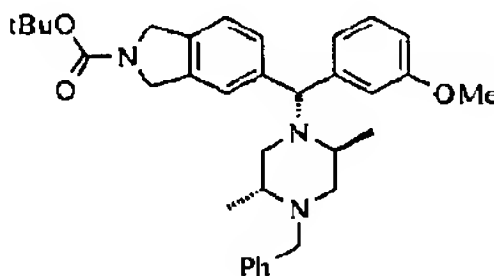
m/z: 250 (MH⁺)

R_f: 0.29 (ethyl acetate:pentane; 1:2)

Preparation 77***tert*-butyl 5-formyl-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-carboxylate**

To a solution of the compound of Preparation 76 (4.76g) in dry DMF (80ml) was added sequentially sodium bicarbonate (4g), 4-iodotoluene (4.2g) and tetraethylammonium chloride (5.3g). The solution was degassed three times, palladium (II) acetate (4.3g) added and the mixture degassed a further two times. The very dark solution was heated at 100°C under nitrogen for 20 hours. The cooled solution was partitioned between 2N HCl and ethyl acetate. The organics separated, washed with water (4X), dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography over silica gel using gradient elution (ethyl acetate: pentane; 4:1 to 1:1) to afford a brown solid. This solid was triturated with diisopropyl ether to afford the title compound as an off-white solid, 2.43g.

δ_H (400MHz, CDCl₃): 10.00 (1H, s), 7.85-7.70 (2H, m), 7.46-7.35 (1H, m), 4.80-4.70 (4H, m), 1.52 (9H, s).

Preparation 78***tert*-butyl 5-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-carboxylate**

The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 77 (mg), benzotriazole (409mg), (-)-(2R, 5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (702mg) and the Grignard reagent prepared from 3-bromoanisole (1.28g).

Yield: 941mg

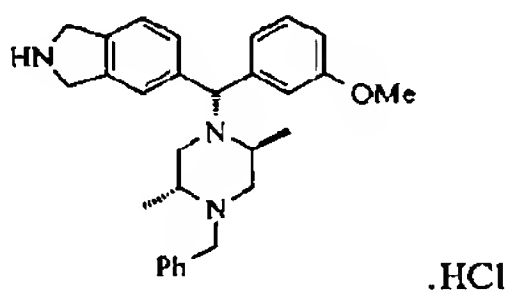
R_f: 0.52 (diethyl ether:pentane; 1:1)

δ_H (400MHz, CDCl₃): 7.40-7.05 (9H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.04 (1H, br s), 4.62 (4H, m), 3.87 (1H, s), 3.77 (3H, s), 3.23 (1H, m), 2.75-2.55 (4H, m), 2.02 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.08 (6H, m).

[α]_D -6.2° (c=0.1, methanol)

Preparation 79

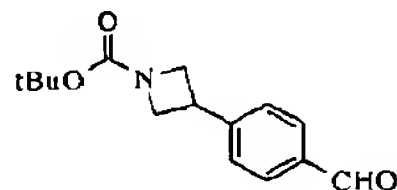
5-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]isoindoline hydrochloride



Hydrogen chloride was bubbled through an ice-cold solution of the compound of Preparation 78 (871mg) and anisole (0.8ml) in dichloromethane (40ml) until saturation was achieved. The ice-cold solution was stirred for a further 30 minutes before being evaporated to dryness to afford a mixture of the title compound and anisole, 1.573g as a cream solid. This material was used without further purification in subsequent reactions.

R_f: 0.42 (dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide; 90:10:1)

m/z: 442 (MH⁺)

Preparation 80***tert*-butyl 3-(4-formylphenyl)-1-azetidinecarboxylate**

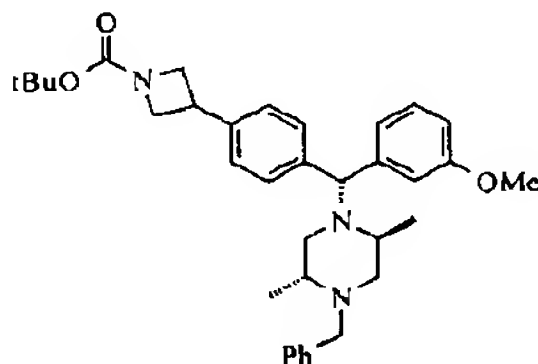
Zinc dust (253mg) was stirred under nitrogen overnight. To this was added DMF (5ml) and dibromomethane (55mg) dissolved in DMF (1ml) and the mixture warmed to $\sim 70^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was cooled to room temperature and chlorotrimethylsilane (32mg) in DMF (1ml) added and stirred at room temperature for 15 minutes. To this was added 2-iodo-N-Boc-azetidine (Billotte, S., Synlett, 1998, 379-380) (1.04g) in DMF (5ml). The reaction mixture warmed to 40°C and the mixture sonicated for 30 minutes during which time the zinc powder dissolved to leave a hazy solution. To the solution of zincate was added 4-iodobenzaldehyde (Preparation 43) (851mg in 5ml DMF), tri-2-furylphosphine (35mg in 1ml DMF) and $\text{Pd}(\text{dbq})_2$ (42mg in 1ml DMF). The resulting mixture was heated at $60\text{--}70^{\circ}\text{C}$ for 4 hours, cooled to room temperature and partitioned between ammonium chloride solution and diethyl ether, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), evaporated in vacuo and purified over silica (pentane:ethyl acetate; 4:1) to afford the title compound as a mobile oil, 626mg.

m/z : 262 (MH^+)

R_f : 0.19 (pentane:ethyl acetate; 4:1)

Preparation 81

tert-butyl 3-{4-[(*R*)-[(2*S*,5*R*)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]phenyl}-1-azetidinecarboxylate



The compound of the above formula was prepared by a similar method to that described for Preparation 4 using the compound of Preparation 80 (610mg), benzotriazole (278mg), (-)-(2*R*, 5*S*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (477mg) and the Grignard reagent prepared from 3-bromoanisole (873mg).

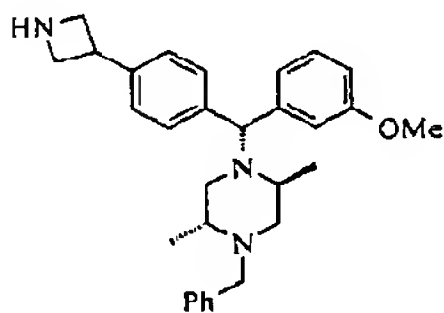
Yield: 925mg

m/z: 556 (MH^+)

R_f: 0.50 (pentane:isopropanol:ammonium hydroxide; 90:10:0.75)

Preparation 82

(2*S*,5*R*)-1-[(*R*)-[4-(3-azetidyl)phenyl](3-methoxyphenyl)methyl]-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazine



Excess trifluoroacetic acid (12ml) was added to an ice-cold solution of the compound of Preparation 81 (920mg) in dry diethyl ether (35ml). The reaction was evaporated to dryness, dissolved in dichloromethane and washed with 2N sodium hydroxide solution. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound, 715mg, which was used without further purification.

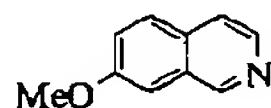
m/z : 456 (MH^+)

R_f : 0.06 (pentane:isopropanol:ammonium hydroxide; 80:20:1.5)

δ_H (400MHz, CDCl_3): 7.39 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.80 (3H, m), 5.08 (1H, s), 4.00-3.77 (9H, m), 3.22 (1H, d), 2.65 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.75 (1H, br s), 1.09 (6H, d).

Preparation 83

7-Isoquinolinyl methyl ether

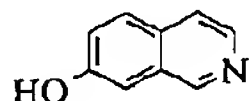


To a solution of $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$ complex (33.78g, 0.180mol) in trifluoroacetic anhydride (40ml) at 0°C was added a solution of the imine prepared from 3-methoxybenzaldehyde and aminoethanaldiethylacetal (Tetrahedron, 1971, 27, 1253) (15.06g, 0.0599mol) in trifluoroacetic anhydride (40ml), maintaining the temperature below 10°C . After 48 hours, the mixture was poured into ice-water (300ml), the solution made basic with concentrated ammonium hydroxide and extracted with dichloromethane. The organic phase was then extracted with aqueous hydrochloric acid solution (5N, 2x400ml). The combined aqueous was made basic with concentrated ammonium hydroxide solution and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried (MgSO_4), filtered, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified on silica, eluting with a solvent gradient of 98:2 to 95:5 dichloromethane:methanol, to give the title compound, (6.85g, 72%).

δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3.96 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.42 (1H, d), 9.16 (1H, s).

Preparation 84

7-Isoquinolinol



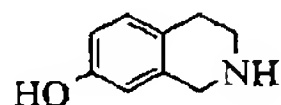
A solution of the compound of Preparation 83 (10.16g, 0.0638mol) in 48% hydrobromic acid (100ml) was heated under reflux for 17 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water (150ml) and the solution made neutral with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The cream precipitate formed was filtered under vacuum and dried to give the title compound, (5.95g).

MS m/z 146 (MH)⁺.

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ = 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.25 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.06 (1H, br).

Preparation 85

1,2,3,4-Tetrahydro-7-isoquinolinol

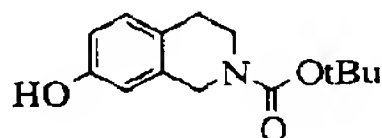


To a solution of the compound of Preparation 84 (10g) in glacial acetic acid (100ml) was added platinum oxide (0.5g) and the mixture placed under an atmosphere of hydrogen at 40 p.s.i. for 16 hours. The crude mixture was filtered through a short pad of celite, eluting with ethanol and the filtrate evaporated under reduced pressure to give the title compound, (10.27g), which was used without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.90 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.86 (1H, d).

Preparation 86

tert-Butyl 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)isoquinolinecarboxylate



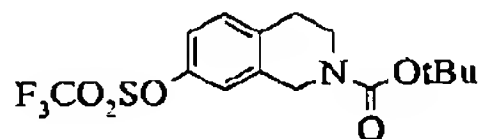
To a stirred solution of the compound of Preparation 85 (51.4g) in water (200ml) and tetrahydrofuran (500ml) was added triethylamine (48ml), followed by tert-butyldicarbonate (75.3g). After 16 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were dried (MgSO₄), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound, (78.55g, 91%), which was used without further purification.

MS *m/z* 250 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50 (9H, s), 2.74 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.58-6.71 (2H, m), 6.98 (1H, d).

Preparation 87

tert-Butyl 7-[[[(trifluoromethyl)sulphonyl]oxy]-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinecarboxylate



To a solution of the compound of Preparation 86 (3g) in dichloromethane (50ml) was added triethylamine (1.7ml) and N-phenylbis(trifluoromethanesulphonimide) (4.51g) and the mixture stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was evaporated to dryness

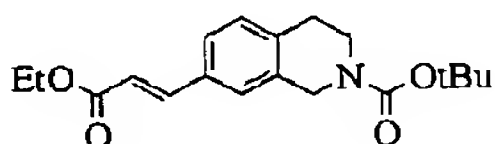
under reduced pressure and the residue purified on silica gel eluting with a gradient of 85:15 to 5:1 hexane : ethyl acetate, to give the title compound (3.5g, 76%).

MS m/z 382 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50 (9H, s), 2.83 (2H, t), 3.65 (2H, t), 4.59 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, d).

Preparation 88

**tert-Butyl 7-[(E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propenyl]-3,4-dihydro-2(1H)-
isoquinolinecarboxylate**



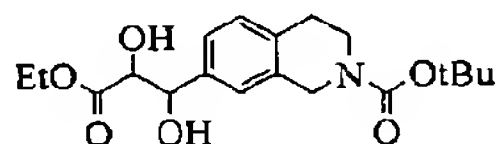
To a solution of the compound of Preparation 87 (22.6g) in acetonitrile (250ml) was added ethyl acrylate (8.35ml), palladium acetate (0.8g), tri-*o*-tolylphosphine (2.34g) and triethylamine (16.5ml). The solution was degassed and heated at reflux for 16 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organics dried (MgSO₄), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel eluting with a solvent gradient of 1:9 to 1:3 ethyl acetate : hexane to give the title compound (8.56g).

MS m/z 332 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (3H, t), 1.50 (9H, s), 2.84 (2H, t), 3.64 (2H, t), 4.25 (2H, q), 4.56 (2H, s), 6.40 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.62 (1H, d).

Preparation 89

tert-Butyl 7-(3-ethoxy-1,2-dihydroxy-3-oxopropyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinecarboxylate



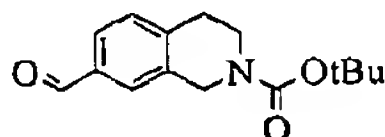
To a solution of the compound of Preparation 88 (14.43g) in acetone (100ml) and water (20ml) was added N-methylmorpholine-N-oxide (7.65g) followed by osmium tetroxide (4.7ml, 2.5% wt solution). After 16 hours, the reaction was concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (MgSO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel eluting with a solvent gradient of 1:2 to 2:3 ethyl acetate : hexane to give the title compound (8.4g).

MS m/z 383 (MNH_4)⁺.

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 1.30 (3H, t), 1.48 (9H, s), 2.68 (1H, d), 2.82 (2H, t), 3.09 (1H, d), 3.62 (2H, t), 4.23-4.37 (3H, m), 4.58 (1H, s), 4.98 (1H, d), 7.10-7.22 (3H, m).

Preparation 90

tert-Butyl 7-formyl-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinecarboxylate



To a solution of the compound of Preparation 89 (5g) in diethyl ether (200ml) and water (150ml) was added sodium periodate (5.85g) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried (MgSO_4), filtered and the solvent removed

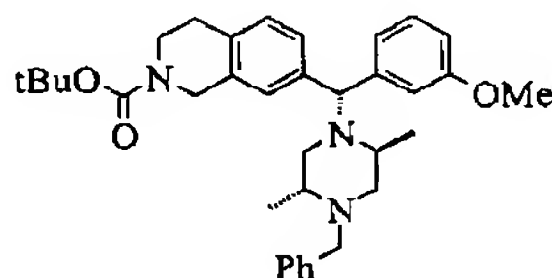
under reduced pressure to give the title compound (3.52g, 98%), which was used without further purification.

MS m/z 262 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47 (9H, s), 2.90 (2H, t), 3.66 (2H, t), 4.63 (2H, s), 7.29 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, d), 9.96 (1H, s).

Preparation 91

tert-Butyl 7-(R)-[(2S, 5R)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinecarboxylate



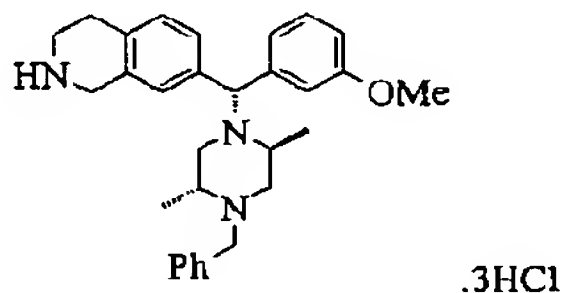
To a solution of the compound of Preparation 90 (3.5g) in toluene (150ml) was added (-)-(2R, 5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (2.74g) and benzotriazole (1.6g) and the reaction heated under Dean-Stark conditions for 3 hours. The reaction was cooled in an ice-water bath and a tetrahydrofuran solution of 2 equivalents of 3-methoxyphenylmagnesium bromide (prepared from 3-methoxybromobenzene and magnesium in tetrahydrofuran) added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 90 minutes. Saturated aqueous ammonium chloride was added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were dried (MgSO₄), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the crude product which was purified on silica gel eluting with a solvent gradient of 1:4 to 1:1 ethyl acetate:hexane, to give the title compound (2.55g).

MS m/z 556 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.96-2.05 (2H, m), 2.53-2.72 (4H, m), 2.79 (2H, t), 3.23 (1H, d), 3.62 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.86 (1H, d), 4.51 (2H, s), 5.00 (1H, s), 6.75-6.84 (3H, m), 7.03 (1H, d), 7.13-7.32 (8H, m).

Preparation 92

7-(R)-[(2S, 5R)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazinyl](3-methoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline trihydrochloride



Into a solution of the compound of Preparation 91 (0.59g) in dichloromethane (50ml), cooled in an ice-water bath, was bubbled HCl gas. After 15 minutes, diethyl ether (50ml) was added and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound (0.587g), which was used without further purification.

MS *m/z* 456 (MH)⁺.

¹H-NMR (d₄-MeOH): δ = 1.25 (3H, br), 1.53 (3H, br), 3.06-3.34 (9H, m), 3.50 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.17 (1H, d), 4.36 (2H, s), 7.23-7.58 (12H, m).

Isolated Tissue Studies

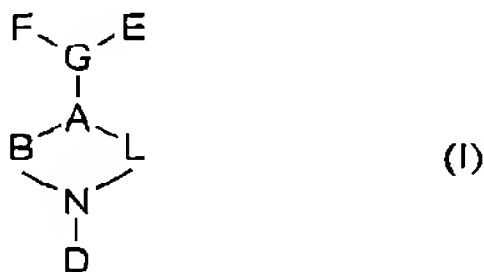
Opioid activity was studied in isolated the mouse vas deferens (MVD) tissue. In this regard, MVD (DCI strain, Charles River, 25-35 g) were suspended in 15 ml organ baths containing Mg^{++} -free Krebs' buffer of the following composition (mM): NaCl, 119; KCl, 4.7; $NaHCO_3$, 25; KH_2PO_4 , 1.2; $CaCl_2$, 2.5 and glucose, 11. The buffer was gassed with 95% O_2 and 5% CO_2 . The tissues were suspended between platinum electrodes, attached to an isometric transducer with 500 mg tension and stimulated with 0.03 Hz pulses of 1-msec pulse-width at supramaximal voltage. IC_{50} values were determined by the regression analysis of concentration-response curves for inhibition of electrically-induced contractions in the presence of 300nM of the mu-selective antagonist CTOP. This test is a measure of δ agonism.

Each of the compounds according to the present invention that were tested had a pIC_{50} value of from 7 to 11.

Modifications will be apparent to those skilled in the art.

Abstract

Compounds of the formula (I) - shown below - are described.



The compounds are useful in the manufacture of a pharmaceutical composition for preventing or treating inflammatory diseases such as arthritis, psoriasis, asthma, or inflammatory bowel disease, disorders of respiratory function, gastro-intestinal disorders such as functional bowel disease, functional GI disorders such as irritable bowel syndrome, functional diarrhoea, functional distension, functional pain, non-ulcerogenic dyspepsia or others associated with disorders of motility or secretion, urogenital tract disorders such as incontinence, as analgesics for treating pain including non-somatic pain, or as immunosuppressants to prevent rejection in organ transplant and skin graft.